This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2003年7月10日 (10.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/055850 A1

(51) 国際特許分類7: C07C 317/14, 317/18, 317/24, 317/28, 317/44, 323/09, 323/65, C07F 7/18, A61K 31/10, 31/12, 31/192, 31/216, 31/235, 31/255, 31/27

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/13792

(22) 国際出願日: 2002年12月27日 (27.12.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-395701 2001年12月27日 (27.12.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都 中央区日本橋 3丁目14番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安河内 孝則 (YASUKOCHI,Takanori) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都 江戸川区北葛西 1丁目16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 伊藤 昌之 (ITO,Masayuki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都 江戸川区北葛西 1丁目16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 窪田 秀樹 (KUBOTA,Hideki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都 江戸川区北葛西 1丁目16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 宮内 智 (MIYAUCHI,Satoshi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都 江戸川区北葛西 1丁目16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 齋藤 正規 (SAITO,Masaki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都 江戸川区北葛西 1丁目16-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

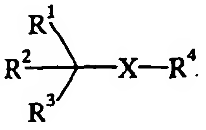
(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒103-0013 東京都 中央区日本橋人形町1丁目3番6号共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: β-AMYLOID PROTEIN PRODUCTION/SECRETION INHIBITORS

(54) 発明の名称: βアミロイド蛋白産生・分泌阻害剤

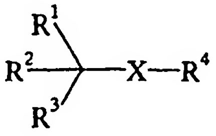


(1)

(57) Abstract: Novel compounds having an effect of inhibiting the production/secretion of a β-amyloid protein. Namely, compounds having various substituents as represented by the following general formula (1), salts thereof and solvates of the same: (1)

(57) 要約:

βアミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する作用を有する新規な化合物に関する。
種々の置換基を有する一般式（1）



(1)

で示される化合物及びその塩、並びにそれらいずれかの溶媒和物。

WO 03/055850 A1

270
270
540

T1580
#14

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明　細　書

βアミロイド蛋白産生・分泌阻害剤

技術分野

本発明はβアミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する作用を有する新規な化合物、及びβアミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する種々の疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症、アミロイド沈着に関係する他の疾患の治療薬に関する。

背景技術

アルツハイマー病は神経細胞の変性、脱落と共に老人斑の形成と神経原線維変化の病理学的特徴を有する神経変性疾患である。アルツハイマー病は記憶、認識、思考、判断等が進行的に損失する痴呆症状を引き起こし、最終的に死に至らせる。現在まで本疾患を予防、治療する有効な方法は知られていない。

脳内に沈着した老人斑を構成する主たる蛋白質はβアミロイド蛋白であり、３９－４３個のアミノ酸から成る。βアミロイド蛋白は細胞障害性を示し、これによりアルツハイマー病が引き起こされると考えられている（サイエンス、２５９巻、５１４頁（１９９３））。細胞から分泌されるβアミロイド蛋白は主に４０個或いは４２個のアミノ酸から成るポリペプチドであり、特に４２個から成るβアミロイド蛋白はより凝集性が強く早期に脳内に沈着すること、及び細胞毒性が強いことが知られている（ジャーナル　オブ　バイオロジカル　ケミストリー、２７０巻、７０１３頁（１９９５））。βアミロイド蛋白はユビキチナスに生体で産生されているが、本来の機能は明らかとなっていない。

βアミロイド蛋白は膜蛋白であるβアミロイド前駆体蛋白（APP）からのプロセッシングにより産生される。家族性アルツハイマー病患者の中にはAPP遺伝子に変異が認められ、この変異遺伝子を導入させた細胞ではβアミロイド蛋白の産

生・分泌量が増加することが知られている。このことから、βアミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する薬剤はアルツハイマー病の予防又は治療に有効であると考えられる。

ＡＰＰからのプロセッシングにおいて、βアミロイド蛋白N末を切断するβセクレターゼとしてアスパラギン酸プロテアーゼであるBACE（β側APP切断酵素）（サイエンス、２８６巻、７３５頁（１９９９））やＡｓｐ１（モレキュラー アンド セルラー ニューロサイエンス、１６巻、６０９頁（２０００））が報告されている。他方、C末を切断するγセクレターゼはプレセニリンの関与が強く示唆されている（ネイチャー、３９８巻、５１３頁（１９９９））。これらセクレターゼの阻害剤が報告されているが（ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー，４４巻、２０３９頁（２００１））、その殆どがペプチド性の化合物である。

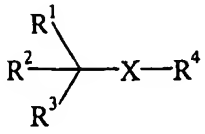
SMITHらはＷＯ００/５０３９１においてスルホンアミド骨格を有し、βアミロイド蛋白産生を制御する化合物を開示している。またBELANGERらはＷＯ０１／７０６７７（GB０２６８２７）においてビシクロアルキルスルホンアミド骨格を有し、γセクレターゼを阻害する化合物を開示している。

本発明の目的は、前記の公知化合物とは化学構造が異なり、βアミロイド蛋白の産生・分泌の優れた阻害作用を有し、医薬品として望ましい性質を有する化合物を提供することにある。

発明の開示

そこで本発明者は、種々検討した結果、下記一般式（１）で表されるチオメタン、スルフィニルメタン又はスルホニルメタン化合物が優れたβアミロイド蛋白産生・分泌阻害作用を有し、βアミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する種々の疾患の治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は次の一般式（１）



(1)

{Xは−S−、−SO−又は−SO_2−を示し；

R^1は、

-C(R^5)(R^6)(R^7)

〔R^5、R^6及びR^7は、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基又は−Q^{51}−Q^{52}−Q^{53}−Q^{54}

［Q^{51}は単結合、−CO−、−CS−、−SO−、−SO_2−、−CO−CO−、−CO−CS−、−CS−CO−又は−CS−CS−を示し、

Q^{52}は、単結合、−O−、−O−N(A^{51})−、−O−N(COA^{51})−、−N(A^{51})−、−N(COA^{51})−、−N(COOA^{51})−、−N(CON(A^{51})(A^{52})−、−N(OA^{51})−、−N(N$A^{51}$$A^{52}$)−、−N($A^{51}$)−N($A^{52}$)−、−N(CO$A^{51}$)−N($A^{52}$)−、−N($A^{51}$)−O−、−N(CO$A^{51}$)−O−、−S−、−N=N−、−C($A^{51}$)=N−、−C($A^{51}$)=N−O−、−C($A^{51}$)=N−N($A^{52}$)−、−N=C($A^{51}$)−、−O−N=C($A^{51}$)−、−(N$A^{51}$)−N=C($A^{52}$)−又は−C(=N$A^{51}$)−N($A^{52}$)−

(A^{51}及びA^{52}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。)

を示し、

Q^{53}は単結合、−CO−、−CS−、−SO−、−SO_2−、−CO−CO−、−CO−CS−、−CS−CO−又は−CS−CS−を示し、

Q^{54}は−A^{53}、−OA^{53}、−N(A^{53})(A^{54})、−SA^{53}、−NA^{54}−OA^{53}、−NA^{55}−N(A^{53})(A^{54})又は−O−N(A^{53})(A^{54})

（A^{53}、A^{54}及びA^{55}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示す。]

を示し、

また、R^5とR^6は、一緒になって置換基を有していてもよい環状炭化水素基若しくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成してもよい（R^5とR^6が一緒になって形成される環状炭化水素基又は複素環式基が不飽和の場合、R^7は当該不飽和結合になる場合がある）。]、

$-N(R^8)(R^9)$

〔R^8及びR^9は、各々独立して、$-Q^{81}-Q^{82}-Q^{83}-Q^{84}$

[Q^{81}は単結合、$-CO-$、$-CS-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-CO-CO-$、$-CO-CS-$、$-CS-CO-$又は$-CS-CS-$を示し、

Q^{82}は、単結合、$-O-$、$-O-N(A^{81})-$、$-O-N(COA^{81})-$、$-N(A^{81})-$、$-N(COA^{81})-$、$-N(COOA^{81})-$、$-N(CON(A^{81})(A^{82}))-$、$-N(OA^{81})-$、$-N(NA^{81}A^{82})-$、$-N(A^{81})-N(A^{82})-$、$-N(COA^{81})-N(A^{82})-$、$-N(A^{81})-O-$、$-N(COA^{81})-O-$、$-S-$、$-N=N-$、$-C(A^{81})=N-$、$-C(A^{81})=N-O-$、$-C(A^{81})=N-N(A^{82})-$、$-N=C(A^{81})-$、$-O-N=C(A^{81})-$、$-(NA^{81})-N=C(A^{82})-$又は$-C(=NA^{81})-N(A^{82})-$

（A^{81}及びA^{82}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示し、

Q^{83}は単結合、$-CO-$、$-CS-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-CO-CO-$、$-CO-CS-$、$-CS-CO-$又は$-CS-CS-$を示し、

Q^{84}は$-A^{83}$、$-OA^{83}$、$-N(A^{83})(A^{84})$、$-SA^{83}$、$-$

NA^{84}－OA^{83}、－NA^{85}－N（A^{83}）（A^{84}）又は－O－N（A^{83}）（A^{84}）

（A^{83}、A^{84}及びA^{85}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示す。]

を示す。〕、

－$X^{1}R^{10}$

〔X^{1}は、－O－又は－S－を示し、R^{10}は－Q^{101}－Q^{102}－Q^{103}－Q^{104}

[Q^{101}は単結合、－CO－、－CS－、－SO－、－SO_2－、－CO－CO－、－CO－CS－、－CS－CO－又は－CS－CS－を示し、

Q^{102}は、単結合、－O－、－O－N（A^{101}）－、－O－N（COA^{101}）－、－N（A^{101}）－、－N（COA^{101}）－、－N（$COOA^{101}$）－、－N（CON（A^{101}）（A^{102}））－、－N（OA^{101}）－、－N（$NA^{101}A^{102}$）－、－N（A^{101}）－N（A^{102}）－、－N（COA^{101}）－N（A^{102}）－、－N（A^{101}）－O－、－N（COA^{101}）－O－、－S－、－N＝N－、－C（A^{101}）＝N－、－C（A^{101}）＝N－O－、－C（A^{101}）＝N－N（A^{102}）－、－N＝C（A^{101}）－、－O－N＝C（A^{101}）－、－（NA^{101}）－N＝C（A^{102}）－又は－C（＝NA^{101}）－N（A^{102}）－

（A^{101}及びA^{102}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示し、

Q^{103}は単結合、－CO－、－CS－、－SO－、－SO_2－、－CO－CO－、－CO－CS－、－CS－CO－又は－CS－CS－を示し、

Q^{104}は－A^{103}、－OA^{103}、－N（A^{103}）（A^{104}）、－S

A^{103}、$-NA^{104}-OA^{103}$、$-NA^{105}-N(A^{103})(A^{104})$ 又は $-O-N(A^{103})(A^{104})$

（A^{103}、A^{104} 及び A^{105} は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示す。]

を示す〕、

又は $-X^2R^{11}$

〔X^2 は、$-SO-$ 又は $-SO_2-$ を示し、R^{11} は $-Q^{111}-Q^{112}-Q^{113}-Q^{114}$

[式中、Q^{111} は単結合、$-CO-$、$-CS-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-CO-CO-$、$-CO-CS-$、$-CS-CO-$ 又は $-CS-CS-$ を示し、

Q^{112} は、単結合、$-O-$、$-O-N(A^{111})-$、$-O-N(COA^{111})-$、$-N(A^{111})-$、$-N(COA^{111})-$、$-N(COOA^{111})-$、$-N(CON(A^{111})(A^{112}))-$、$-N(OA^{111})-$、$-N(NA^{111}A^{112})-$、$-N(A^{111})-N(A^{112})-$、$-N(COA^{111})-N(A^{112})-$、$-N(A^{111})-O-$、$-N(COA^{111})-O-$、$-S-$、$-N=N-$、$-C(A^{111})=N-$、$-C(A^{111})=N-O-$、$-C(A^{111})=N-N(A^{112})-$、$-N=C(A^{111})-$、$-O-N=C(A^{111})-$、$-(NA^{111})-N=C(A^{112})-$ 又は $-C(=NA^{111})-N(A^{112})-$

（A^{111} 及び A^{112} は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示し、

Q^{113} は単結合、$-CO-$、$-CS-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-CO-CO-$、$-CO-CS-$、$-CS-CO-$ 又は $-CS-CS-$ を示し、

Q^{114} は $-A^{113}$、$-OA^{113}$、$-N(A^{113})(A^{114})$、

$-SA^{113}$、$-NA^{114}-OA^{113}$、$-NA^{115}-N(A^{113})(A^{114})$又は$-O-N(A^{113})(A^{114})$

（A^{113}、A^{114}及びA^{115}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示す。]

を示す。〕

を示し；

R^2は、$-Q^{21}-Q^{22}-Q^{23}-Q^{24}$

［Q^{21}は単結合、$-CO-$、$-CS-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-CO-CO-$、$-CO-CS-$、$-CS-CO-$又は$-CS-CS-$を示し、

Q^{22}は、単結合、$-O-$、$-O-N(A^{21})-$、$-O-N(COA^{21})-$、$-N(A^{21})-$、$-N(COA^{21})-$、$-N(COOA^{21})-$、$-N(CON(A^{21})(A^{22}))-$、$-N(OA^{21})-$、$-N(NA^{21}A^{22})-$、$-N(A^{21})-N(A^{22})-$、$-N(COA^{21})-N(A^{22})-$、$-N(A^{21})-O-$、$-N(COA^{21})-O-$、$-S-$、$-N=N-$、$-C(A^{21})=N-$、$-C(A^{21})=N-O-$、$-C(A^{21})=N-N(A^{22})-$、$-N=C(A^{21})-$、$-O-N=C(A^{21})-$、$-(NA^{21})-N=C(A^{22})-$又は$-C(=NA^{21})-N(A^{22})-$

（A^{21}及びA^{22}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示し、

Q^{23}は単結合、$-CO-$、$-CS-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-CO-CO-$、$-CO-CS-$、$-CS-CO-$又は$-CS-CS-$を示し、

Q^{24}は$-A^{23}$、$-OA^{23}$、$-N(A^{23})(A^{24})$、$-SA^{23}$、$-NA^{24}-OA^{23}$、$-NA^{25}-N(A^{23})(A^{24})$又は$-NA^{25}-N(A^{23})(A^{24})$

（A^{23}、A^{24}及びA^{25}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示す。]

を示し；

また、R^{1}とR^{2}は、一緒になって置換基を有していてもよい環状炭化水素基若しくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成してもよく、あるいは一緒になって$=CR^{12}R^{13}$

〔R^{12}及びR^{13}は、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、又は$-Q^{121}-Q^{122}-Q^{123}-Q^{124}$

[式中、Q^{121}は単結合、$-CO-$、$-CS-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-CO-CO-$、$-CO-CS-$、$-CS-CO-$又は$-CS-CS-$を示し、

Q^{122}は、単結合、$-O-$、$-O-N(A^{121})-$、$-O-N(COA^{121})-$、$-N(A^{121})-$、$-N(COA^{121})-$、$-N(COOA^{121})-$、$-N(CON(A^{121})(A^{122}))-$、$-N(OA^{121})-$、$-N(NA^{121}A^{122})-$、$-N(A^{121})-N(A^{122})-$、$-N(COA^{121})-N(A^{122})-$、$-N(A^{121})-O-$、$-N(COA^{121})-O-$、$-S-$、$-N=N-$、$-C(A^{121})=N-$、$-C(A^{121})=N-O-$、$-C(A^{121})=N-N(A^{122})-$、$-N=C(A^{121})-$、$-O-N=C(A^{121})-$、$-(NA^{121})-N=C(A^{122})-$又は$-C(=NA^{121})-N(A^{122})-$

（A^{121}及びA^{122}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示し、

Q^{123}は単結合、$-CO-$、$-CS-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-CO-CO-$、$-CO-CS-$、$-CS-CO-$又は$-CS-CS-$を示し、

Q^{124}は$-A^{123}$、$-OA^{123}$、$-N(A^{123})(A^{124})$、

$-SA^{123}$、$-NA^{124}-OA^{123}$、$-NA^{125}-N(A^{123})(A^{124})$ 又は$-O-N(A^{123})(A^{124})$

（A^{123}、A^{124} 及びA^{125} は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示す。]

を示す。]

となってもよい；

R^3 は、$-Q^{31}-Q^{32}-Q^{33}-Q^{34}$

[Q^{31} は単結合、$-CO-$、$-CS-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-CO-CO-$、$-CO-CS-$、$-CS-CO-$又は$-CS-CS-$を示し、

Q^{32} は、単結合、$-O-$、$-O-N(A^{31})-$、$-O-N(COA^{31})-$、$-N(A^{31})-$、$-N(COA^{31})-$、$-N(COOA^{31})-$、$-N(CON(A^{31})(A^{32}))-$、$-N(OA^{31})-$、$-N(NA^{31}A^{32})-$、$-N(A^{31})-N(A^{32})-$、$-N(COA^{31})-N(A^{32})-$、$-N(A^{31})-O-$、$-N(COA^{31})-O-$、$-S-$、$-N=N-$、$-C(A^{31})=N-$、$-C(A^{31})=N-O-$、$-C(A^{31})=N-N(A^{32})-$、$-N=C(A^{31})-$、$-O-N=C(A^{31})-$、$-(NA^{31})-N=C(A^{32})-$又は$-C(=NA^{31})-N(A^{32})-$

（A^{31} 及びA^{32} は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示し、

Q^{33} は単結合、$-CO-$、$-CS-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-CO-CO-$、$-CO-CS-$、$-CS-CO-$又は$-CS-CS-$を示し、

Q^{34} は$-A^{33}$、$-OA^{33}$、$-N(A^{33})(A^{34})$、$-SA^{33}$、$-NA^{34}-OA^{33}$、$-NA^{35}-N(A^{33})(A^{34})$ 又は$-O-N(A^{33})(A^{34})$

（A^{33}、A^{34}及びA^{35}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示す。］

を示し；

R^{4}は、$-Q^{41}-Q^{42}-Q^{43}-Q^{44}$

［Q^{41}は単結合、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－、$-SO_2-$、－ＣＯ－ＣＯ－、－ＣＯ－ＣＳ－、－ＣＳ－ＣＯ－又は－ＣＳ－ＣＳ－を示し、

Q^{42}は、単結合、－Ｏ－、－Ｏ－Ｎ（A^{41}）－、－Ｏ－Ｎ（ＣＯA^{41}）－、－Ｎ（A^{41}）－、－Ｎ（ＣＯA^{41}）－、－Ｎ（ＣＯＯA^{41}）－、－Ｎ（ＣＯＮ（A^{41}）（A^{42}））－、－Ｎ（ＯA^{41}）－、－Ｎ（Ｎ$A^{41}$$A^{42}$）－、－Ｎ（$A^{41}$）－Ｎ（$A^{42}$）－、－Ｎ（ＣＯ$A^{41}$）－Ｎ（$A^{42}$）－、－Ｎ（$A^{41}$）－Ｏ－、－Ｎ（ＣＯ$A^{41}$）－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ（$A^{41}$）＝Ｎ－、－Ｃ（$A^{41}$）＝Ｎ－Ｏ－、－Ｃ（$A^{41}$）＝Ｎ－Ｎ（$A^{42}$）－、－Ｎ＝Ｃ（$A^{41}$）－、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（$A^{41}$）－、－（Ｎ$A^{41}$）－Ｎ＝Ｃ（$A^{42}$）－又は－Ｃ（＝Ｎ$A^{41}$）－Ｎ（$A^{42}$）－

（A^{41}及びA^{42}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示し、

Q^{43}は単結合、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－、$-SO_2-$、－ＣＯ－ＣＯ－、－ＣＯ－ＣＳ－、－ＣＳ－ＣＯ－又は－ＣＳ－ＣＳ－を示し、

Q^{44}は－A^{43}、－ＯA^{43}、－Ｎ（A^{43}）（A^{44}）、－ＳA^{43}、－ＮA^{44}－ＯA^{43}、－ＮA^{45}－Ｎ（A^{43}）（A^{44}）又は－Ｏ－Ｎ（A^{43}）（A^{44}）

（A^{43}、A^{44}及びA^{45}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示す。］

を示し；

また、R^3 とR^4 は、一緒になって置換基を有していてもよい環状炭化水素基若しくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成してもよい。｝

で表される化合物、そのN－オキシド、そのS－オキシド、その塩、又はそれらの溶媒和物を提供するものである。

また本発明は、上記一般式（1）で表される化合物、そのN－オキシド、そのS－オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬を提供するものである。

また本発明は、上記一般式（1）で表される化合物、そのN－オキシド、そのS－オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物及び薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

さらに本発明は、上記一般式（1）で表される化合物、そのN－オキシド、そのS－オキシド、その塩又はその溶媒和物の、医薬製造のための使用を提供するものである。

さらにまた、本発明は、上記一般式（1）で表される化合物、そのN－オキシド、そのS－オキシド、その塩、又はその溶媒和物の有効量を投与することを特徴とするβアミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する疾患の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

一般式（1）で示される化合物について説明する。

本明細書で用いる「炭化水素基」とは、炭素及び水素原子のみで構成される基を意味し、直鎖状、分岐鎖状若しくは環状、又はこれらが組み合わさっていてもよく、また飽和又は不飽和のいずれをも含む。

代表的な直鎖状又は分岐鎖状炭化水素基としては、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基が挙げられるが、これらが組み合わさってもよい。これら直鎖状又

は分岐鎖状炭化水素基には、二重結合又は三重結合を複数有するもの、あるいは二重結合及び三重結合を同時に有するものも含む。

アルキル基としては、炭素数１～１８の直鎖又は分岐鎖状アルキル基、特に炭素数１～１２の直鎖又は分岐鎖状アルキル基が好ましい。当該アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、２－メチルペンチル基、２－エチルペンチル基、ｎ－ヘキシル基、ｎ－ヘプチル基、ｎ－オクチル基、ｎ－ノニル基、ｎ－デシル基、ｎ－ウンデシル基、ｎ－デシル基等が挙げられる。

アルケニル基としては、炭素数２～１８の直鎖又は分岐鎖状のアルケニル基、特に炭素数２～１２の直鎖又は分岐鎖状のアルケニル基が好ましい。当該アルケニル基の具体例としては、ビニル基、アリル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げられる。

アルキニル基としては、炭素数２～１８の直鎖又は分岐鎖状のアルキニル基、特に炭素数２～１２の直鎖又は分岐鎖状のアルキニル基が好ましい。当該アルキニル基の具体例としては、エチニル基、２－ブチニル基、３－ペンチニル基等が挙げられる。

代表的環状炭化水素基としては、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、アリール基、スピロ炭化水素基、架橋環式炭化水素基、縮合多環式炭化水素基等が挙げられ、これらが組み合わさってもよい。環状炭化水素基には、二重結合又は三重結合を複数有するもの、あるいは二重結合及び三重結合を同時に有するものも含む。

シクロアルキル基としては、炭素数３～７のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。

シクロアルケニル基としては、炭素数４～７のシクロアルケニル基、例えばシ

クロペンテニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。シクロアルキニル基としては、炭素数４～７のシクロアルキニル基が挙げられる。

アリール基としては、炭素数６～１４の単環又は多環式の芳香族炭化水素基が挙げられる。具体例としては、フェニル基、インデニル基、ナフチル基、アントラセニル基、ビフェニル基等が挙げられる。

スピロ炭化水素基としては、炭素数７～１１のスピロ炭化水素基、例えばスピロ［３．４］オクタニル基、スピロ［４．５］デカ－１，６－ジエニル基が挙げられる。

架橋環式炭化水素基としては、炭素数７～１０の架橋環式炭化水素基、例えばビシクロ［２．２．１］ヘプタニル基、アダマンチル基、ビシクロ［３．２．１］オクタニル基、ビシクロ［２．２．１］ヘプタ－２－エニル基、トリシクロ［２．２．１．０^{2,6}］ヘプタニル基、ビシクロ［４．３．１］デカニル基が挙げられる。

縮合多環式炭化水素基としては、炭素数８～１４の縮合多環式炭化水素基が挙げられ、例えばインダニル基、テトラヒドロナフタレニル基、ヘキサヒドロインダニル基、オクタヒドロナフタレニル基が挙げられる。

本明細書で用いる「複素環式基」は、１個またはそれ以上のヘテロ原子（N,O,S等）を環構造の構成部分として有する環状の基を意味し、飽和環、不飽和環又は芳香環のいずれでも、単環又は多環式のいずれでもよい。また、複素環式スピロ化合物から導かれる基や、架橋環式構造を有する複素環化合物から導かれる基をも含む。

飽和の単環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる１～４個を有する３員～７員のものが挙げられ、具体例としてはピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オキシラニル基、チオラニル基、ジオキサニル基、アジリジニル基、イミダゾリジニル

基、ピラゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロオキサゾリル基、テトラヒドロチアゾリル基、テトラヒドロイソオキサゾリル基、テトラヒドロイソチアゾリル基、ジオキソラニル基、オキサチオラニル基等が挙げられる。

不飽和の単環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる１～４個を有する４～７員のものが挙げられ、具体例としてはピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソオキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、ジヒドロピリジニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロキノリル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピラジニル基、ジヒドロピリダジニル基等が挙げられる。

多環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる１～４個を有する７～１４員のものが挙げられ、具体的には、ベンゾフラニル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基、インドリニル基、インダゾリル基、インドリジニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、プリニル基、カルバゾリル基、キサンテニル基、アクリジニル基、フェナジニル基、フェノキサ

ジニル基、フェノチアジニル基、キヌクリジニル基等が挙げられる。

また、シクロアルキル基とアルキル基の組み合せの例としては、シクロアルキル－アルキル基が挙げられ、特にC_{3-7}シクロアルキル－C_{1-12}アルキル基が好ましい。

またアリール基とアルキル基の組み合せの例としては、C_{6-10}アリール－C_{1-12}アルキル基が好ましい。

また、これらの炭化水素基及び複素環式基に置換し得る基としては、$-Q^{201}-Q^{202}-Q^{203}-Q^{204}-Q^{205}-Q^{206}-Q^{207}$が挙げられる。ここで$Q^{201}$は単結合、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基または複素環式基を示す。Q^{202}は単結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－ＣＨ＝Ｎ－、－Ｃ（アルキル）＝Ｎ－、－Ｎ（アルキル）－または－Ｓ－を示す。Q^{203}は単結合、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－、－SO_2－又は－ＣＯＮＨ－を示す。Q^{204}は単結合、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、芳香族炭化水素基、または複素環式基を示す。Q^{205}は単結合、－Ｏ－、－ＮＨ－または－Ｎ（アルキル）－を示す。Q^{206}は単結合、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－SO_2－、－ＳＯ－または－Ｓ－を示す。Q^{207}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、オキソ基、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、アジド基、シアノ基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基、ジC_{2-6}アルカノイルアミノ基、カルボキシアミノ基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基、ジC_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基、複素環式基、芳香族炭化水素基、シクロアルケニル基、複素環オキシ基、又は芳香族炭化水素－オキシ基を示す。ここで、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、複素環式基、複素環式－オキシ基、芳香族炭化水素基又は芳香族炭化水素－オキシ基には、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、Ｃ

${}_{2-6}$アルケニル基、カルボキシアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、ホルミル基、C_{2-6}アルカノイル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アジド基、アミジノ基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、C_{7-16}アラルキル基、チオキソ基、C_{2-7}アルカノイル基、C_{2-7}チオアルカノイル基、チオホルミル基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C_{1-6}アルキルカルバモイル基、ジC_{1-6}アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、C_{1-6}アルキルチオカルバモイル基、ジC_{1-6}アルキルチオカルバモイル基、C_{1-6}アルコキシカルバモイルアミノ基、C_{1-6}アルコキシカルバモイル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{2-7}アルカノイルアミノ基、C_{2-7}アルカノイル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、チオC_{2-7}アルカノイルアミノ基、チオC_{2-7}アルカノイル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、ホルミルアミノ基、ホルミル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、チオホルミルアミノ基、チオホルミル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{2-7}アルカノイルオキシ基、ホルミルオキシ基、C_{1-6}アルコキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、C_{1-6}アルキルカルバモイルオキシ基、ジC_{1-6}アルキルカルバモイルオキシ基、アミノカルボニルアミノ基、C_{1-6}アルキルアミノカルボニルアミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノカルボニルアミノ基、アミノカルボニル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノカルボニル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、メルカプト基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{1-6}アルキルスルフィニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、ジC_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、アミノスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルアミノスルホニルアミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノスルホニルアミノ基、アミノスルホニル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノスルホニル（C_{1-6}ア

ルキル）アミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノスルホニル（C_{1-6}アルキル）アミノ基から選ばれる１～３個が置換していてもよい。

ここで、芳香族炭化水素基としてはC_{6-14}芳香族炭化水素基、例えばフェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントラセニル基、ビフェニル基等が挙げられ、このうちフェニル基、ナフチル基が特に好ましい。複素環式基としては、前記の飽和又は不飽和の単環又は多環式複素環式基が挙げられ、例えばピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オキシラニル基、チオラニル基、ジオキサニル基、ピロリル基、アジリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロオキサゾリル基、テトラヒドロチアゾリル基、テトラヒドロイソオキサゾリル基、テトラヒドロイソチアゾリル基、ジオキソラニル基、オキサチオラニル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソオキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、ジヒドロピリジニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロキノリル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピラジニル基、ジヒドロピリダジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロ

マニル基、インドリニル基、インダゾリル基、インドリジニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、プリニル基、カルバゾリル基、キサンテニル基、アクリジニル基、フェナジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、キヌクリジニル基等が挙げられる。これらのうち、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オキシラニル基、ジオキサニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミタゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ジオキソラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ジヒドロピリジニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロキノリル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピラジニル基、ジヒドロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基が好ましく、特にピロリジニル基、ピペリジニル基、ヒペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ジオキソラニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基が好ましい。

式（1）中、Xは－Ｓ－、－ＳＯ－又は－SO_2－を示すが、このうち－ＳＯ－又は－SO_2－が好ましく、特に－SO_2が好ましい。

式（1）中、R^1は、－Ｃ（R^5）（R^6）（R^7）、－Ｎ（R^8）（R^9）、－X^1R^{10}、又は－X^2R^{11}を示す。このうち、－Ｃ（R^5）（R^6）（R^7）であ

る場合が好ましく、特にR^5とR^6が一緒になって置換基を有してもよい環状炭化水素基若しくは置換基を有してもよい複素環式基を形成する場合が好ましい。

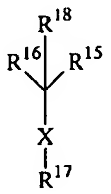
式（1）中、R^2は$-Q^{21}-Q^{22}-Q^{23}-Q^{24}$を示す。このうち、$R^2$は$Q^{21}$、$Q^{22}$及び$Q^{23}$が単結合であり、$Q^{24}$が$A^{23}$で$A^{23}$が水素原子又はアルキル基である場合が好ましい。

また、R^1とR^2が一緒になって置換基を有していてもよい環状炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環式基又は$=C(R^{12})(R^{13})$を形成してもよい。

式（1）中、R^3は$-Q^{31}-Q^{32}-Q^{33}-Q^{34}$を示す。このうち、$R^3$としては、$-A^{33}$、$-CO-A^{33}$、又は$-COOA^{33}$であって、$A^{33}$が水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基である場合が好ましい。

またR^4は$-Q^{41}-Q^{42}-Q^{43}-Q^{44}$を示す。このうち、$R^4$としては$-A^{43}$であって、$A^{43}$が置換基を有していてもよい環状炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基である場合が好ましい。

本発明において特に好ましい化合物は、式（1）におけるR^1が置換基を有していてもよい複素環式基であり、R^2が水素原子又はC_{1-6}アルキル基であり、R^3が置換基を有していてもよい環状炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基であり、かつR^4が置換基を有していてもよい環状炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基である化合物であり、下記式（3）で表される。



(3)

（式中、R^{15}は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、R^{16}は置換基を有していてもよい環状炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示

し、R^{17}は置換基を有していてもよい環状炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、R^{18}は水素原子又はC_{1-6}アルキル基を示し、Xは－S－、－SO－又は－SO_2－を示す）

R^{15}、R^{16}及びR^{17}で示される複素環式基としては、前記で説明した複素環式基が挙げられる。またR^{16}及びR^{17}で示される環状炭化水素基としては、前記で説明した環状炭化水素基が挙げられる。またこれらの基上の置換基も前記のものが挙げられる。Xは－SO又は－SO_2－が好ましく、特に－SO_2が好ましい。

R^{15}、R^{16}及びR^{17}で示される複素環式基は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる１～４個を有する３～７員の飽和若しくは４～７員の不飽和の単環式複素環式基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる１～４個を有する７～１４員の多環式複素環式基が好ましい。

R^{16}及びR^{17}で示される環状炭化水素基は、炭素数３～７のシクロアルキル基、炭素数４～７のシクロアルケニル基、炭素数６～１４の単環若しくは多環式の芳香族炭化水素基、炭素数７～１１のスピロ炭化水素基、炭素数７～１０の架橋環式炭化水素基、又は炭素数８～１４の縮合多環式炭化水素基が好ましい。

R^{15}、R^{16}及びR^{17}の環状炭化水素基又は複素環式基に置換し得る基としては前記－Q^{201}－Q^{202}－Q^{203}－Q^{204}－Q^{205}－Q^{206}－Q^{207}で表される基が挙げられる。

さらに、R^{16}及びR^{17}で示される環状炭化水素基としては、炭素数６～１４の単環又は多環式芳香族炭化水素基、さらにフェニル基、ナフチル基、インデニル基、アントラセニル基が好ましく、特にフェニル基が好ましい。ここで、当該炭化水素基にはハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニル基、ホルミル基、C_{2-6}アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、C_{2-7}アルケニルオキシ基、

ヒドロキシ基、チオキソ基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C_{1-6}アルキルカルバモイル基、ジC_{1-6}アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、C_{1-6}アルキルチオカルバモイル基、ジC_{1-6}アルキルチオカルバモイル基、メルカプト基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{1-6}アルキルスルフィニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基から選ばれる1～3個が置換していてもよい。

また、R^{16}及びR^{17}で示される複素環式基としては、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オキシラニル基、チオラニル基、ジオキサニル基、ピロリル基、アジリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロオキサゾリル基、テトラヒドロチアゾリル基、テトラヒドロイソオキサゾリル基、テトラヒドロイソチアゾリル基、ジオキソラニル基、オキサチオラニル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソオキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、ジヒドロピリジニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロキノリル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピラジニル基、ジヒドロピリダジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソオキサゾ

リル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基、インドリニル基、インダゾリル基、インドリジニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチルジニル基、プリニル基、カルバゾリル基、キサンテニル基、アクリジニル基、フェナジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、キヌクリジニル基等が挙げられる。これらのうち、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オキシラニル基、ジオキサニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ジオキソラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ジヒドロピリジニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロキノリル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピラジニル基、ジヒドロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基が好ましく、特にテトラヒドロピラニル基、ピペリジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基が好ましい。これらの複素環式基にはハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニル基、ホルミル基、C_{2-6}アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、C_{2-7}アルケニルオキシ基、ヒドロキシ

基、チオキソ基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C_{1-6}アルキルカルバモイル基、ジC_{1-6}アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、C_{1-6}アルキルチオカルバモイル基、ジC_{1-6}アルキルチオカルバモイル基、メルカプト基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{1-6}アルキルスルフィニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基から選ばれる１～３個が置換していてもよい。

さらに、R^{15}で示される複素環式基としては、前記$-Q^{201}-Q^{202}-Q^{203}-Q^{204}-Q^{205}-Q^{206}-Q^{207}$が置換していてもよいピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オキシラニル基、チオラニル基、ジオキサニル基、ピロリル基、アジリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロオキサゾリル基、テトラヒドロチアゾリル基、テトラヒドロイソオキサゾリル基、テトラヒドロイソチアゾリル基、ジオキソラニル基、オキサチオラニル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソオキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラニル基、ジヒドロピリジニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロキノリル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピラジニル基、ジヒドロピリダジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾジオキサ

ニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基、インドリニル基、インダゾリル基、インドリジニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、プリニル基、カルバゾリル基、キサンテニル基、アクリジニル基、フェナジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、キヌクリジニル基等が好ましい。これらのうち、ピロリジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロチエニル基、ピペリジニル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、ジヒドロイソキサゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オキシラニル基、ジオキサニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、トリアジニル基、テトラゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾピラニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾジオキサニル基、ジオキソラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピペジニル基、ピリダジニル基、ジヒドロピリジニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロキノリル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピラジニル基、ジヒドロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロメニル基、イソクロマニル基が好ましく、特にテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、ピペリジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、クロメニル基が好ましい。ここで、当該複素環式基にはハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、カル

ボキシル基、カルボキシC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニル－C_{2-6}アルケニル基、ヒドロキシC_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素－スルホニルC_{1-6}アルキル基、複素環－C_{1-6}アルキルアミノ基、複素環式基、複素環－C_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素基、C_{6-14}芳香族炭化水素C_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素チオC_{1-6}アルキル基、アジド－C_{1-6}アルキル基、アミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル基、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノC_{1-6}アルキル基、ヒドロキシC_{1-6}アルキルアミノC_{1-8}アルキル基、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル基、（ヒドロキシC_{1-6}アルキル）（C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル）アミノC_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルカノイルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素スルホニルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、カルバモイルアミノC_{1-6}アルキル基、N－アルキルカルバモイルアミノC_{1-6}アルキル基、N，N－ジアルキルカルバモイルアミノC_{1-6}アルキル基、アミノスルホニルアミノC_{1-6}アルキル基、N－アルキルスルホニルアミノC_{1-6}アルキル基、N，N－ジアルキルスルホニルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素C_{1-6}アルキルアミノ基、複素環C_{1-6}アルキルアミノ基、カルバモイルオキシC_{1-6}アルキル基、N－アルキルカルバモイルオキシC_{1-6}アルキル基、N，N－ジアルキルカルバモイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素－C_{1-6}アルキルカルバモイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルオキシ－C_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素オキシカルボニルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素スルホニルアミノ－C_{1-6}アルカノイルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノC_{1-6}アルキルアミノ基、アミノC_{1-6}アルキルアミノ基、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキルアミノ基、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノC_{1-6}アルキルアミノ基、カルボキシアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-}

$_{6}$アルキルスルホニルアミノC_{1-6}アルキル基、アミノC_{1-6}アルキルカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、N－C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキルカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、N，N－ジC_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキルカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、複素環カルボニル基、複素環カルボニルアミノ基、C_{6-14}芳香族炭化水素カルボニル基、C_{6-14}芳香族カルボニルアミノ基、複素環C_{1-6}アルキルカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、複素環C_{2-6}アルケニルカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素アルケニルカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素カルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、複素環カルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシオキサリルアミノC_{1-6}アルキル基、カルバモイル基、N－C_{1-6}アルキルカルバモイル基、N，N－ジC_{1-6}アルキルカルバモイル基、C_{1-6}アルキル－C_{3-8}シクロアルキルカルバモイル基、C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキルカルバモイル基、複素環カルバモイル基、C_{1-6}芳香族カルバモイル基、複素環カルボニルヒドラゾノメチル基、C_{6-14}芳香族炭化水素カルボニルヒドラゾノメチル基、C_{1-6}アルキルチオC_{1-6}アルキルカルバモイル基、C_{1-6}アルキルスルフィニルC_{1-6}アルキルカルバモイル基、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{1-6}アルキルカルバモイル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、ヒドラジノカルボニル基又はN－C_{1-6}アルキルヒドラジノカルボニル基、チオホルミルアミノ－C_{6-14}芳香族炭化水素－チオカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、チオホルミル－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{6-14}芳香族炭化水素－チオカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、ホルミルアミノ－C_{6-14}芳香族炭化水素－カルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、ホルミル－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{6-14}芳香族炭化水素－カルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルカノイル－複素環－カルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、ジ（C_{2-6}アルカノイル）アミノC_{1-6}アルキル基、ジ（C_{1-6}アルコキシカルボニル）アミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルキル－複素環－カルボニル基、C_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルキルアミノカルボニル基、C_{1-}

$_6$アルコキシアミノカルボニル基、（ヒドロキシ）（C_{1-6}アルキル）アミノカルボニル基、（C_{1-6}アルコキシ）（C_{1-6}アルキル）アミノカルボニル基、N'－C_{1-6}アルキルヒドラジノカルボニル基、N'，N'－ジC_{1-6}アルキルヒドラジノカルボニル基、N，N'－ジC_{1-6}アルキルヒドラジノカルボニル基、N，N'，N'－トリC_{1-6}アルキルヒドラジノカルボニル基、N'－（複素環－カルボニル）－ヒドラジノカルボニル基、ホルミル基、ヒドロキシイミノ基、C_{1-6}アルコキシイミノ基、ビス（C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル）アミノC_{1-6}アルキル基、ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル－複素環式基、C_{1-6}アルコキシ－C_{1-6}アルキル－複素環式基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノC_{1-6}アルキル－複素環式基、アミノC_{1-6}アルキル－複素環式基、N－C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル－複素環式基、N，N－ジC_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル－複素環式基、ヒドロキシ－複素環式基、C_{1-6}アルコキシ－複素環式基、カルボキシ－C_{2-5}アルケニル基、オキソ基（ここで、C_{6-14}芳香族炭化水素基又は複素環式基には、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニル基、ホルミル基、C_{2-6}アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキソ基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノ基、アミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C_{1-6}アルキルカルバモイル基、ジC_{1-6}アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、C_{1-6}アルキルチオカルバモイル基、ジC_{1-6}アルキルチオカルバモイル基、C_{2-7}アルカノイルアミノ基、C_{2-7}アルカノイル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、チオC_{2-7}アルカノイルアミノ基、チオC_{2-7}アルカノイル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、ホルミルアミノ基、ホルミル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、チオホルミルアミノ基、チオホルミル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{2-7}アルカノイルオキシ基、ホルミルオキシ基、メルカプト基、C

$_{1-6}$アルキルチオ基、C$_{1-6}$アルキルスルフィニル基、C$_{1-6}$アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、C$_{1-6}$アルキルアミノスルホニル基、ジC$_{1-6}$アルキルアミノスルホニル基、C$_{1-6}$アルキルスルホニルアミノ基、C$_{1-6}$アルキルスルホニル（C$_{1-6}$アルキル）アミノ基が置換していてもよい。）が置換していてもよい。

本発明の一般式（1）で示される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。また、本発明化合物のＳ－オキシドは、硫黄原子を含む複素環式基の場合に存在し、当該Ｓ－オキシドには、モノオキシド及びジオキシドのいずれも含まれる。

本発明の一般式（1）で示される化合物の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、燐酸塩、硝酸塩および硫酸塩等の鉱酸塩類、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩およびｐ－トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩およびマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。

また、一般式（1）で示される化合物が酸性基を有する場合には、アルカリ金属イオンまたはアルカリ土類金属イオンの塩となってもよい。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。

以下に、本発明の一般式（1）で示される化合物の製造方法について説明する。

本発明の一般式（1）で示される化合物、その塩およびそれらの溶媒和物は、既知の一般的化学的な製造方法の組み合わせにより製造することができ、以下に代表的な合成法を説明する。

なお、本発明化合物を合成する際に、窒素原子、水酸基、カルボキシル基等の

置換基を保護する必要がある場合には、適宜除去可能な公知の一般的な保護基により保護されていても良く、これらの保護基は必要な時に有機化学的一般的な方法により除去できる。

XがSとなるスルフィド化合物（1）は、チオール化合物を炭素に置換若しくは付加させて製造することができる（下記式2、4、5）。

XがSOとなるスルフィニル化合物（1）は、スルフィド化合物を酸化することにより製造できる（下記式2）。

XがSO_2となるスルホニル化合物（1）は、スルホニル化合物（R^1及び／又はR^2及び／又はR^3＝H）に置換基（R^1及び／又はR^2及び／又はR^3）を縮合させて製造してもよく、スルフィド化合物（XがS）又はスルフィニル化合物（XがSO）を酸化して製造してもよい（下記式1、2）。さらには、スルフィン酸化合物を炭素に置換若しくは付加させても製造することができる（下記式3、4、5）。あるいは、これらの手法を組み合わせても製造できる。

製造した化合物（1）の置換基部分はさらに構造変換が可能である。すなわち、R^1及び／又はR^2及び／又はR^3及び／又はR^4を公知の方法により、異なる置換基に変換することができる。

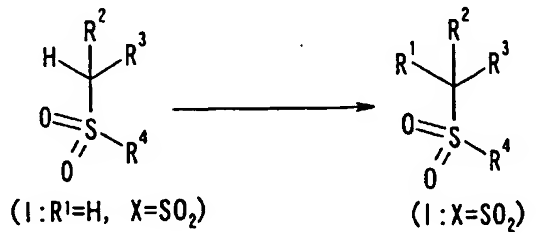
例えば、ビニル基、シリル基などで保護された水酸基を有するアルキル基をR^1及び／又はR^2及び／又はR^3及び／又はR^4に有する化合物（1）は公知の方法により脱保護してヒドロキシアルキル基に変換できる。さらに、水酸基部分は公知の方法により、エステル、カルボネート、カルバメート、ハロゲン、又はスルホネートなどの官能基へと導くことができる。あるいはこれらのうち幾つかは炭化水素、アルコキシ、アミン、アミド、又はスルフィドなどの置換基若しくは官能基へと公知の方法により導くことができる。また、他のR^1、R^2、R^3又はR^4と環状部分を形成させることができる。

このような変換は水酸基以外の様々な官能基について可能であり、その変換方法は公知の技術で行うことができる。これらの変換工程に用いる試薬、溶媒及び

反応条件は、この分野の当業者に周知のものを用いればよい。

スルホニル化合物（１：Ｘ＝ＳＯ$_2$）の製造法：式１

式1



例えば、公知であるか又は公知の方法によって製造できるＲ^{1}が水素原子，Ｘが ＳＯ$_2$である化合物（１）と求電子試薬を塩基存在下、不活性溶媒中反応させることにより、種々のＲ^{1}を有する化合物（１）を得ることができる。ここで、Ｒ^{1}は求電子試薬との分子間反応により独立した置換基としても導入できるが、側鎖に求電子官能基を有するＲ^{2}との分子内反応によりＲ^{2}と一緒になって環状構造とすることも可能である。

具体的には、化合物（１：Ｒ^1＝Ｈ，Ｘ＝ＳＯ$_2$）及び等量～過剰量の塩基に対し不活性溶媒中で、等量～過剰量の求電子試薬を加えて反応させる。

反応温度は通常－７８℃～２００℃である。

反応時間は通常０．５時間～１日である。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、などを単独あるいはこれらの２種類以上を混合して用いることが出来る。中でも、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、トルエンなどが好ましい。

用いることができる求電子試薬としては、Ｒ^1－Ｙ［式中、Ｙは脱離基を示す。］、カルボニル化合物（アルデヒド、ケトン、エステル、アミド等）、エポキシ化合物等が挙げられる。あるいは求電子官能基として、Ｙ、カルボニル基、エポキシ基を含むＲ^{2}を用いても良い。

Ｙで示される脱離基としては、ハロゲン原子（塩素、臭素、沃素等）、ハロゲ

ン化されていてもよい炭素数１から６のアルキルスルホニルオキシ基（メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、置換基を有していてもよい炭素数６から１０のアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。アリールスルホニルオキシ基の置換基としては、１乃至３個のハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい炭素数１から６のアルキル基、炭素数１から６のアルコキシ基等が挙げられる。

脱離基の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、ｐ－トルエンスルホニルオキシ基、１－ナフタレンスルホニルオキシ基、２－ナフタレンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

用いることができる塩基としては、アルキルリチウム（例えば、ｎ－ブチルリチウム、ｓｅｃ－ブチルリチウム、ｔ－ブチルリチウム）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物（例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド類（例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド）；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の水酸化物（例えば、水酸化銀、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム）；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸銀）；アルカリ金属の炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム）；酸化銀等が挙げられる。

また、スルホニル化合物（１：Ｘ＝SO_2）は、公知又は公知の方法によって製造できるR^1が水素原子，ＸがSO_2である化合物（１）と１から３当量のR^1－ＯＨを縮合剤存在下に不活性溶媒中で反応させることによっても製造するこ

とができる。

反応温度は通常－２０℃～２００℃、好ましくは０℃～１５０℃である。

反応時間は通常０．５時間～３日である。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒が挙げられ、これらの２種類以上を混合して用いることも出来る。これらの中では、テトラヒドロフラン、トルエン等が好ましい。

用いることができる縮合剤としては、シアノメチレン　トリアルキルホスホラン（例えばシアノメチレン　トリメチルホスホラン、シアノメチレン　トリ－ｎ－ブチルホスホラン）；トリアリールホスフィン（例えば、トリフェニルホスフィン）又はトリアルキルホスフィン（例えば、トリブチルホスフィン）のいずれかとアゾジカルボン酸化合物（例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジピペリジンアミド、アゾジカルボン酸ビスジメチルアミド）等を挙げることができる。

<u>R^1がSR^{10}であるスルホニル化合物（１：Ｘ＝SO_2）の製造法</u>

公知又は公知の方法によって製造できるR^1が水素原子，ＸがSO_2である化合物（1）と１から３当量のR^{10}Ｓ－Ｙ（Ｙは前記と同じ。）を１から３当量の塩基（例えば、水素化ナトリウム）の共存下、不活性溶媒中反応させることによりR^1がSR^{10}であるスルホニル化合物（１：Ｘ＝SO_2）を得ることができる。

反応温度は通常－２０℃～１５０℃である。

反応時間は通常０．５時間～１日である。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、アミド系溶媒を挙げることができ、これらの２種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、ジメチルホルムアミド等が好ましい。

<u>R^1がR^2と一緒になって＝C$R^{12}R^{13}$となったスルホニル化合物（１：Ｘ</u>

＝SO_2）の製造法

R^1 が水素原子，XがSO_2、R^2 が－$CYR^{12}R^{13}$ ［Yは前記と同じ。］で示される化合物（1）に塩基を作用させることによって、R^1 がR^2 と一緒になって＝$CR^{12}R^{13}$ となったスルホニル化合物（1：X＝SO_2）を製造できる。

具体的には、公知又は公知の方法によって製造できるR^1 が水素原子，XがSO_2、R^2 が－$CYR^{12}R^{13}$ ［Yは前記と同じ。］で示される化合物を不活性溶媒中で等量～過剰量の塩基で処理する。

反応温度は－７８℃～１５０℃であり、好ましくは－７８℃～５０℃である。反応時間は０．５時間から１日である。

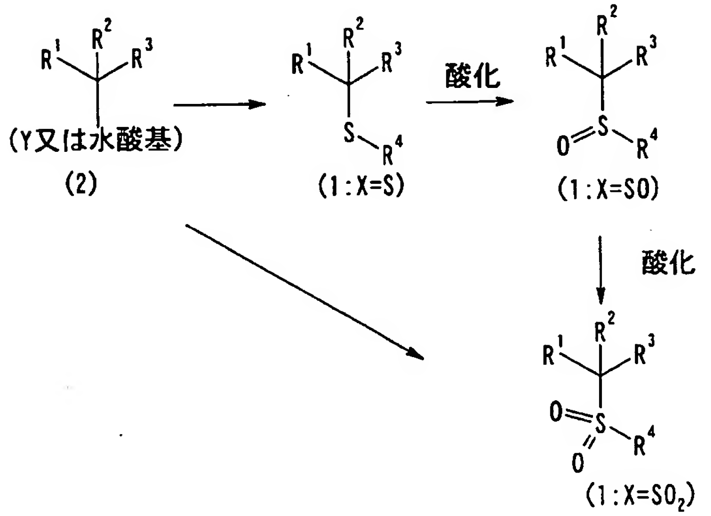
用いることができる不活性溶媒としては、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水等を挙げることができ、これらの２種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

用いることができる塩基としては、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物（例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド類（例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド）；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の水酸化物（例えば、水酸化銀、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム）；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の炭酸塩（例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸銀）；アルカリ金属の炭酸水

素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム）；アルキルリチウム（例えば、ｎ－ブチルリチウム）又はアルキルグリニャール（例えば、メチルマグネシウムブロマイド）；酸化銀等の無機塩基、あるいはアミン類（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン）；塩基性複素環化合物（例えば、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、イミダゾール、２，６－ルチジン、コリジン、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］ウンデセ－７－エン、１，５－ジアザビシクロ［４，３，０］ノン－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２，２，２］オクタン）等の有機塩基等が挙げることができる。

スルフィド化合物（１：Ｘ＝Ｓ）、スルフィニル化合物（１：Ｘ＝ＳＯ）、スルホニル化合物（１：Ｘ＝SO_2）の製造法：式２

式２



１）スルフィド化合物（１：Ｘ＝Ｓ）の製造法

化合物（２）をチオール化合物と塩基存在下、不活性溶媒中反応させることによりＸがＳである化合物（１）を得ることができる。

水酸基を有する化合物（２）は公知の方法により製造することができ、製造方法としては様々な例が知られているが、一例を以下に示す。R^1（Ｃ＝Ｏ）R^2で示されるアルデヒド又はケトンに、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテル

などの不活性溶媒中で、当量から過剰量のR^3－Mで示される有機金属試薬（金属としてはリチウム又はグリニャール試薬で代表されるマグネシウムを一般的に用いる）を加えて反応させることにより水酸基を有する化合物（２）を得ることができる。R^3－Mで示される有機金属試薬は、例えば、R^3が芳香環又は芳香族ヘテロ環の場合には、H. Gilmanらの論文J. Org. Chem. 1951, 16, 1788-1791又はF. Trecourtらの論文Tetrahedron 2000, 56, 1349-1460などに報告されているように、ハロゲン化アリールにアルキルリチウム試薬又はアルキルグリニャール試薬を加えて金属交換させることにより容易に調製することができる。脱離基Ｙを有する化合物（２）は水酸基を有する化合物（２）から公知の方法によって水酸基を脱離基に変換することにより製造することができる。

また、化合物（２）とチオール化合物のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属塩（例えばリチウム、ナトリウム、カリウム）を不活性溶媒中反応させることによってもＸがＳである化合物（１）を得ることができる。

反応温度は通常－２０℃～２００℃、好ましくは室温～１００℃である。Ｒ置換基が嵩高い化合物の場合には、これよりも高い反応温度が好ましい場合、又は封管中の反応が好ましい場合がある。

反応時間は通常０．５時間～１日である。

用いることができる塩基としては、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物（例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド類（例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド）；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の水酸化物（例えば、水酸化銀、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、

水酸化バリウム）；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の炭酸塩（例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸銀）；アルカリ金属の炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム）；アルキルリチウム（例えば、ｎ－ブチルリチウム）又はアルキルグリニャール（例えば、メチルマグネシウムブロマイド）；酸化銀等の無機塩基、あるいはアミン類（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N―メチルモルホリン）；塩基性複素環化合物（例えば、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、イミダゾール、２，６－ルチジン、コリジン、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］ウンデセ－７－エン、１，５－ジアザビシクロ［４，３，０］ノン－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２，２，２］オクタン）等の有機塩基等が挙げることができる。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができる、これらの２種類以上を混合して用いることもできる。これらの中でも、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

化合物（２）が脱離基Ｙでなく水酸基を有する場合は、光延反応により縮合体を製造することができる。

公知又は公知の方法によって製造できる水酸基を有する化合物（２）と１から３当量のチオフェノール化合物を、１から３当量のトリアリールフォスフィン（例えば、トリフェニルフォスフィンなど）又はトリアルキルフォスフィン（例えば、トリブチルフォスフィン）及び１当量～２当量アゾジカルボン酸化合物（例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジピペリジンアミド、アゾジカルボン酸ビスジメチルアミド）共存下、不活性溶媒中で反応させることにより化合物（１）を製造できる。

反応温度は通常－２０℃～１５０℃、好ましくは室温～８０℃である。Ｒ置換基が嵩高い化合物の場合には、これよりも高い反応温度が好ましい場合、又は封管

中の反応が好ましい場合がある。

反応時間は通常０．５時間〜１日である。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒を挙げることができ、これらの２種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、テトラヒドロフランが好ましい。

２）スルフィニル化合物（１：Ｘ＝Ｓ0）の製造法

スルフィド化合物（１：Ｘ＝Ｓ）を酸化することによりスルフィニル化合物（１：Ｘ＝ＳＯ）を合成することができ、スルフィド化合物（１）を酸化剤存在下、不活性溶媒中で反応させればよい。

反応温度は通常−２０℃〜２００℃、好ましくは０℃〜１００℃である。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの２種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール等が好ましい。

用いることができる酸化剤としては、過酸化水素、有機過酸化合物（例えば、過酢酸、メタ−クロロ過安息香酸）、メタ過沃素酸塩（例えば、メタ過沃素酸ナトリウム）、硝酸アシル、四酸化二窒素、ハロゲン、Ｎ−ハロゲン化合物（例えば、Ｎ−クロロコハク酸イミド、Ｎ−ブロモコハク酸イミド）、ヒドロペルオキシド（例えば、ｔ−ブチルヒドロペルオキシド）、ヨードベンゼンジアセテート、ヨードベンゼンジクロリド、ジ亜塩素酸ｔ−ブチル、塩化スルフリル、一重項酸素、オゾン、セレンオキシド、セレニン酸等が挙げられる。また、チタニウムテトライソプロポキシド／酒石酸ジエチル／ｔ−ブチルヒドロペルオキシド、チタニウムテトライソプロポキシド／酒石酸ジエチル／過酢酸等を用いることにより、光学活性なスルホキシド（１：Ｘ＝ＳＯ）を製造できる。

具体的には、スルフィド化合物（１：Ｘ＝Ｓ）と１から２当量のメタ−クロロ

過安息香酸、過沃素酸ナトリウム、過酸化水素等の酸化剤を塩化メチレン、テトラヒドロフラン－水、メタノール等の不活性溶媒中０℃～１００℃で約１時間から２日間攪拌すればよい。

3）スルホニル化合物（1：X＝SO_2）の製造法

スルフィド化合物（1：X＝S）又はスルフィニル化合物（1：X＝SO）を酸化することによりスルホニル化合物（1：X＝SO_2）を合成することができ、スルフィド化合物（1：X＝S）又はスルフィニル化合物（1：X＝SO）と酸化剤を不活性溶媒中で反応させればよい。

反応温度は通常－２０℃～１５０℃、好ましくは0℃～８０℃である。

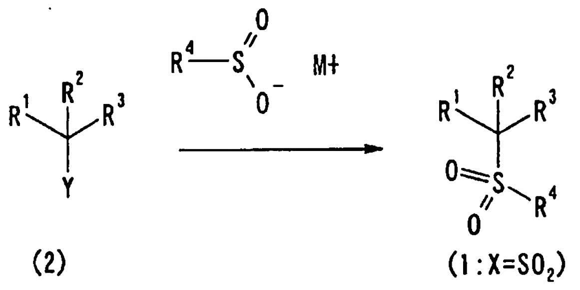
用いることができる不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、カルボン酸系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの２種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、酢酸等が好ましい。

用いることができる酸化剤としては、例えば、過酸化水素、過酸化水素－遷移金属触媒（例えば、アンモニウムモリブデート、塩化鉄（III）など）、有機過酸化合物（例えば、過酢酸、メタークロロ過安息香酸など）メタ過沃素酸塩（例えば、メタ過沃素酸ナトリウムなど）、ペルオキシ硫酸カリウム、過マンガン酸塩（例えば、過マンガン酸カリウムなど）、過ホウ酸ナトリウム、ハロゲン、N－ハロゲン化合物（例えば、N－クロロコハク酸イミド、N－ブロモコハク酸イミドなど）、ヒドロペルオキシド（例えば、ｔ－ブチルヒドロペルオキシドなど）、ヨードベンゼンジアセテート、ヨードベンゼンジクロリド、ジ亜塩素酸類（例えば、次亜塩素酸ナトリウム、ジ亜塩素酸ｔ－ブチルなど）、一重項酸素、オゾン、セレンオキシド、セレニン酸などが用いることができる。好ましい反応条件としては、例えば、スルフィド化合物（１：X＝S）と２当量～５当量の酸化剤（例えば、メタークロロ過安息香酸、過沃素酸ナトリウム、過酸化水素、過

酸化水素－アンモニウムモリブデートなど）を塩化メチレン、テトラヒドロフラン－水、またはメタノール中０℃～１００℃で約１時間から２日間攪拌すればよい。

スルホニル化合物（１：Ｘ＝ＳＯ$_2$）の製造法：式３

式3



化合物（２）にスルホニル基を導入することにより、スルホニル化合物（１：Ｘ＝ＳＯ$_2$）を合成することができ、化合物（２）をスルフィニル酸のアルカリ金属、アルカリ土類金属又はテトラブチルアンモニウム塩と反応させればよい。

具体的には、化合物（２）及び等量から過剰量のスルフィン酸又はその塩を不活性溶媒中で反応させる。

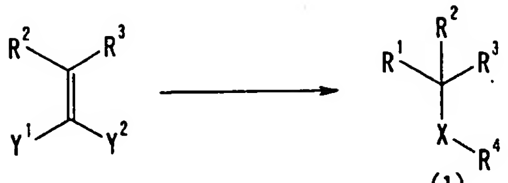
反応温度は通常－２０℃～２００℃、好ましくは室温～１００℃である。Ｒ置換基が嵩高い化合物の場合には、これよりも高い反応温度が好ましい場合、又は封管中の反応が好ましい場合がある。

反応時間は通常０．５時間～１日である。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの２種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、ブタノール、ジメトキシエタン等が好ましい。

スルフィド化合物（１：Ｘ＝Ｓ）の製造法：式４

式4



(4) (1) R^1=CHY^1Y^2

スルフィド化合物（１：Ｘ＝Ｓ）の製造法

①Y^1 又はY^2 が電子吸引基の場合

公知又は公知の方法によって製造できる化合物（４）をマイケル反応に付すことにより化合物（１）を製造することができ、化合物（４）をチオール（R^4 SH）と塩基存在下、反応させればよい。

具体的には、化合物（４）と等量から過剰量のチオールを不活性溶媒中、触媒量から等量の塩基存在下、反応させる。

反応温度は通常－２０℃～１００℃、好ましくは室温である。

反応時間は通常０．５時間～１日である。

電子吸引基としては、カルボニル基（アシル、エステル、カルボン酸、アミドなど）、シアノ基、ニトロ基、スルフィニル基、スルホニル基等が挙げられる。用いることができる不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの２種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、メタノール、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

②R^2 がアルコキシ基又はスルフィド基の場合

公知又は公知の方法によって製造できる化合物（４）を酸触媒存在下で処理することにより化合物（１）を製造することができ、化合物（４）をチオールと酸の存在下反応させればよい。

具体的には、化合物（４）と等量から過剰量のチオールを不活性溶媒中、触媒量から等量の酸触媒存在下で反応させる。

反応温度は通常－２０℃～１００℃、好ましくは室温である。

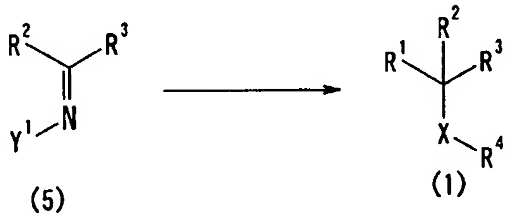
反応時間は通常０．５時間～１日である。

用いることができる酸としては、パラトルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、塩化水素、酸性イオン交換樹脂等の水を含まない酸；トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、３フッ化ホウ素などのルイス酸触媒等が挙げられる。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒を挙げることができ、これらの２種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、塩化メチレン等が好ましい。

スルフィド化合物（１：Ｘ＝Ｓ）、スルホニル化合物（１：$X=SO_2$）の製造法：式５

式5



$R^1=NHY^1$

１）スルフィド化合物（１：Ｘ＝Ｓ）の製造法

イミンに対する求核置換反応により化合物（１）を製造することができ、具体的には、化合物（５）で示されるイミン又はイミニウム塩に対して、等量から過剰量のチオールを触媒量～過剰量の塩基若しくは酸の存在下に反応させればよい。化合物（５）はカルボニル化合物（R^2COR^3）及び１級若しくは２級のアミン又はアミドを適切な溶媒中混合することにより調製できる。

反応温度は通常０℃～１００℃、好ましくは室温である。

反応時間は通常０．５時間～１日である。

用いることができる塩基としては、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素

化物（例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド類（例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド）；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の水酸化物（例えば、水酸化銀、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム）；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の炭酸塩（例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸銀）；アルカリ金属の炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム）；アルキルリチウム（例えば、ｎ－ブチルリチウム）又はアルキルグリニャール（例えば、メチルマグネシウムブロマイド）；酸化銀等の無機塩基、あるいはアミン類（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N—メチルモルホリン）；塩基性複素環化合物（例えば、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、イミダゾール、２，６－ルチジン、コリジン、１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］ウンデセ－７－エン、１，５－ジアザビシクロ〔４，３，０〕ノン－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２，２，２］オクタン）等の有機塩基等が挙げることができる。

用いることができる酸としては、例えば、蟻酸、酢酸、安息香酸、パラトルエンスルホン酸、塩酸が挙げられる。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの２種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、水とテトラヒドロフランの混合溶媒系等が好ましい。

２）スルホニル化合物（１：Ｘ＝SO_2）の製造法

イミンに対する求核置換反応により化合物（１）製造することができ、化合物

（５）で示されるイミン又はイミニウム塩に対して、等量から過剰量のスルフィン酸を触媒量～過剰量の酸の存在下に反応させればよい。

反応温度は通常０℃～１００℃、好ましくは室温である。

反応時間は通常０．５時間～１日である。

用いることができる酸としては、例えば、蟻酸、酢酸、安息香酸、パラトルエンスルホン酸、塩酸が挙げられる。

化合物（5）はカルボニル化合物（R^2COR^3）及び１級若しくは２級のアミン又はアミドを適切な溶媒中混合することにより調製できる。

また、化合物（5）を単離することなく化合物（1）を製造することも可能であり、例えば、アルデヒドに対して等量のアミド及び等量のスルフィン酸を過剰量の酸の存在下に不活性溶媒中で反応させればよい。

反応温度は０℃～１００℃、好ましくは室温である。

反応時間は１時間～１日である。

用いることができる不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの２種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、水とテトラヒドロフランの混合溶媒系等が好ましい。

本発明の化合物（１）、特に式（３）の化合物は、βアミロイド蛋白の産生・分泌を強力に阻害するので、βアミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症、その他のアミロイド沈着に関係する疾患の予防治療薬として有用である。

本発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり１mgから１ｇ、好ましくは１０mgから３００mgの範囲である。また動物用としての投与量は、投与の目的（治療或いは予防）、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重１kg当たり０．１mgから２００mg、好ましくは０．５mgから１００mgの範囲

である。この一日量を一日１回、あるいは２～４回に分けて投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。

本発明化合物を含有する医薬組成物は投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明化合物を主剤とする医薬組成物の剤形としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。

注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また一回投与量を一の容器に収納してもよく、また多投与量を一の容器に収納してもよい。

また外用製剤として液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー、貼付剤等を例示できる。

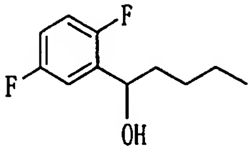
固形製剤としては本発明化合物とともに薬学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

実施例

以下、本発明を実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明の範囲は下記実施例に限定されることはない。なお、以下の実施例においてＥ体、Ｚ体の記載がしていない場合、得られる化合物はＥ体又はＺ体のいずれか一方である。

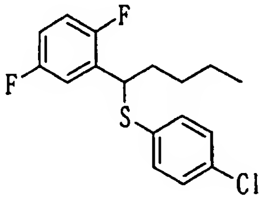
参考例１：<u>１－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ペンタノール</u>



－７８℃，アルゴン雰囲気下，１，４－ジフルオロベンズアルデヒド（２．８４ｇ，２０．０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４０ｍｌ）溶液にｎ－ブチルリチウム（１．５２Ｍ　ヘキサン溶液，１４．５ｍｌ，２２．０ｍｍｏｌ）を滴下した。反応溶液を撹拌しながら，２時間かけて－２０℃まで昇温した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え，次いで酢酸エチルで抽出した。抽出液を合し，水，および飽和食塩水で順じ洗浄し，乾燥（ＭｇＳＯ$_4$）後，濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（９％　酢酸エチル—ヘキサン）で精製し標記化合物（２．６２ｇ，６６％）を淡黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．９０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．２８－１．５０（４Ｈ，ｍ），１．７０－１．８２（２Ｈ，ｍ），１．９１－１．９５（１Ｈ，ｂｒ　ｍ），４．９８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．７，５．９Ｈｚ），６．８８－７．００（２Ｈ，ｍ），７．１８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６，３．２Ｈｚ）．

実施例１：<u>２－［１－［（４－クロロフェニル）チオ］ペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン</u>



０℃において，１－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ペンタノール（３００ｍｇ，１．５０ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（６ｍｌ）溶液に４－クロロベンゼンチオール（４３５ｍｇ，３．００ｍｍｏｌ），トリフェニルホスフィン（７９８ｍｇ，３．００ｍｍｏｌ），およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル

（588μｌ，3．00ｍｍｏｌ）を順じ加えた。反応溶液を室温で１５時間攪拌し，次いで塩化メチレンで希釈後，１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液，および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥（$MgSO_4$）後，濃縮し，得られた残渣を２度中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１回目１％　酢酸エチル―ヘキサン，２回目ヘキサン）で精製し標記化合物（２６６ｍｇ，５４％）を無色油状物として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９５８，２９３１，１６２４，１５９５，１５７４，１４９３，１４７５，１４２５，１３８９，１２３４，１２１５，１１７１，１０９５，１０１２，８７４，８１４cm^{-1}.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：０．８６（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．２２－１．４１（４Ｈ，ｍ），１．７８－１．８８（１Ｈ，ｍ），１．８９－１．９９（１Ｈ，ｍ），４．４８（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝８．６，６．６，１．７Ｈｚ），６．８１－６．８６（１Ｈ，ｍ），６．９０（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝９．０，４．６Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝９．０，５．８，３．２Ｈｚ），７．１７（４Ｈ，ｓ）．

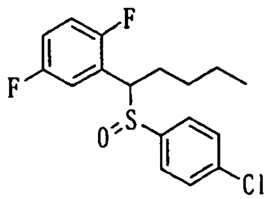
ＭＳ（ｍ／ｚ）：３２６（M^+）．

ＨＲＭＳ（ＥＩ）：$C_{17}H_{17}ClF_2S$（M^+）として

理論値：３２６．０７０８

実測値：３２６．０６９６

実施例２：２－［１－［（４－クロロフェニル）スルフィニル］ペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（異性体２－Ａ及び異性体２－Ｂ）



０℃において，２－［１－［（４－クロロフェニル）チオ］ペンチル］－１，

４－ジフルオロベンゼン（５１５ｍｇ，１．５８ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１０ｍｌ）溶液に３－クロロ過安息香酸（３０１ｍｇ，１．７４ｍｍｏｌ）を加えた後，室温で１８時間攪拌した。さらに３－クロロ過安息香酸（１００ｍｇ，０．５７８ｍｍｏｌ）を加えた後，室温で３時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈した後，１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液，水，および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥（$MgSO_4$）後，濃縮し，得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０％　酢酸エチル―ヘキサン）で精製し，標記異性体２－Ａ（低極性）および標記異性体２－Ｂ（高極性）（２３０ｍｇ，４３％）を無色油状物として得た。得られた標記異性体２－Ａはヘキサンより再結晶し無色針状結晶（７９．８ｍｇ，１５％）として得た。

異性体２－Ａ

融点：１０８．５－１０９．０℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９２９，２８５４，１４９３，１２７５，１１３２，１１７４，１０８６，１０４３，１０１１，９６２，８６２，８２３，７３５，５０３ｃｍ$^{-1}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：０．９０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．３０－１．５０（４Ｈ，ｍ），１．９６－２．０６（１Ｈ，ｍ），２．２７－２．３６（１Ｈ，ｍ），４．０３（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝９．６，６．１，１．２Ｈｚ），６．７１（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝９．１，４．４Ｈｚ），６．８５－６．９２（１Ｈ，ｍ），７．０７－７．１２（１Ｈ，ｍ），７．１０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）３４３（M^{+}＋Ｈ）．

元素分析値：$C_{17}H_{17}ClF_2OS$として

理論値：Ｃ　５９．５６％；Ｈ　５．００％；Ｃｌ　１０．３４％；
　　　　Ｆ　１１．０８％；Ｓ　９．３５％．

実測値：Ｃ　５９．２７％；Ｈ　４．９１％；Ｃｌ　１０．４２％；

F　11.05%；S　9.45%.

異性体2－B

IR（ATR）ν：3078，2958，2931，2862，1574，1495，1425，1390，1213，1090，1051，1012，818，741cm^{-1}.

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：0.83（3H，t，J＝7.1Hz），1.17－1.40（4H，m），1.94－2.05（1H，m），2.24－2.34（1H，m），4.03（1H，dd，J＝12.0，3.2Hz），6.87－6.99（3H，m），7.26（2H，d，J＝8.3Hz），7.35（2H，d，J＝8.3Hz）.

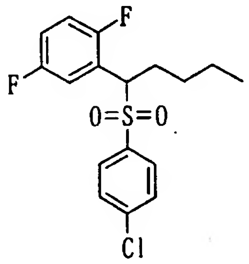
MS（m／z）343（M^{+}+H）.

HRMS（FAB）：$C_{17}H_{18}OClF_2S$（M^{+}+H）として

理論値：343.0735

実測値：343.0750

実施例3：2－［1－［（4－クロロフェニル）スルホニル］ペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン



2－［1－［（4－クロロフェニル）スルフィニル］ペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン（異性体2－B）（150mg，0.439mmol）の塩化メチレン（5ml）溶液に3－クロロ過安息香酸（98.8mg，0.571mmol）を加えた後，室温で18時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈した後，1N水酸化ナトリウム水溶液，水，および飽和食塩水で順じ洗浄した。

乾燥（$MgSO_4$）後，濃縮し，得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０％　酢酸エチル—ヘキサン）で精製し，標記化合物（１２２ｍｇ，７７％）を無色油状物として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０８９，２９５８，２９３３，２８７３，１５８３，１４９６，１４７５，１４２７，１３９４，１３２１，１２７９，１２１９，１１７６，１１４９，１０８６，１０１４，８２９，７５４cm^{-1}．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：０．８５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．１５－１．４０（４Ｈ，ｍ），２．０３－２．１４（１Ｈ，ｍ），２．３８－２．４７（１Ｈ，ｍ），４．５１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．５，３．７Ｈｚ），６．８３（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝９．０，４．６Ｈｚ），６．９４－７．０１（１Ｈ，ｍ），７．２５（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，５．４，３．２Ｈｚ），７．３８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ）．

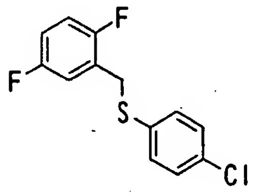
ＭＳ（ｍ／ｚ）：３５９（M^+＋Ｈ）．

ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）：$C_{17}H_{18}ClF_2O_2S$（M^+＋Ｈ）として

理論値：３５９．０６８４

実測値：３５９．０６８８

実施例４：<u>２－［（４－クロロフェニル）チオメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン</u>



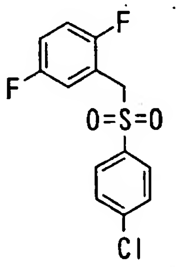
方法１：０℃において、２，５－ジフルオロベンジルアルコール（５．００ｇ，３４．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５０ｍｌ）溶液に４－クロロベンゼンチオール（５．４５ｇ，３８．２ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン

（１１．１ｇ，４１．６ｍｍｏｌ）、およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル（８．１６ｍｌ，４１．６ｍｍｏｌ）を順じ加えた。反応溶液を室温で４日間攪拌した後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１％　酢酸エチル—ヘキサン）で精製し標記化合物（２．６８ｇ，２９％）を無色油状物として得た。

方法２：４－クロロベンゼンチオール（３．８６ｇ，２６．６ｍｍｏｌ）のN，N－ジメチルホルムアミド（１２０ｍｌ）溶液に炭酸カリウム（４．００ｇ，２９．０ｍｍｏｌ）、および２－ブロモメチル－１，４－ジフルオロベンゼン（５．００ｇ，２４．２ｍｍｏｌ）を加えた後、室温で３時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム（５０ｍｌ）、および水（２０ｍｌ）を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、水および飽和食塩水で洗浄し、次いで乾燥（$MgSO_4$）、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１％　酢酸エチル—ヘキサン）で精製し標記化合物（６．４１ｇ，９８％）を無色油状物として得た。

^{1}H－NMR（４００MHｚ，$CDCl_3$）δ：４．０４（２H，ｓ），６．８５－７．００（３H，ｍ），７．２３（４H，ｓ）．

実施例５：<u>２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン</u>



方法１：０℃において、２－［（４－クロロフェニル）チオメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（２７１ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（５ｍｌ）溶液に３－クロロ過安息香酸（２２５ｍｇ，１．３０ｍｍｏｌ）を加えた

後、室温で１５時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈後、飽和炭酸水素カリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した、乾燥（$MgSO_4$）後、濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン（５ｍｌ）に溶解し、０℃に冷却した後、３－クロロ安息香酸（４５０ｍｇ，２．６０ｍｍｏｌ）を加え、次いで室温で１５時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈後、飽和炭酸水素カリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。乾燥（$MgSO_4$）後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（９％　酢酸エチル―ヘキサン）で精製し標記化合物（２１０ｍｇ，６９％）を無色固体物質として得た。

方法２：０℃において、２－［（４－クロロフェニル）チオメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（６．５４　ｇ，２４．１ｍｍｏｌ）のメタノール（１００ｍｌ）溶液にH_2O（１６．４ｍｌ）、３０％H_2O_2（１６．４ｍｌ，１４５ｍｍｏｌ）、および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物（４２５ｍｇ，０．３４４ｍｍｏｌ）を加え、１時間攪拌した後、室温で１５時間攪拌した。析出した固体をろ取し、ろ液を約半量まで濃縮した。得られた水溶液を塩化メチレンで抽出した後、先に得られた固体を抽出液に溶解し、次いで水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥（$MgSO_4$）後、濃縮し、得られた残渣をヘキサンより再結晶し標記化合物（６．３４ｇ，８７％）を無色針状結晶として得た。

方法３：４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（１９．０ｇ，９５．５ｍｍｏｌ）のブタノール（２００ｍｌ）懸濁液に２－ブロモメチル－１，４－ジフルオロベンゼン（１２．３ｍｌ，９５．５ｍｍｏｌ）を加えた後、５時間加熱還流した。析出した固体をろ取し、塩化メチレンに溶解した後、飽和食塩水で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）した。濃縮後、得られた固体をヘキサンより再結晶し標記化合物（１２．３ｇ，４３％）を無色針状結晶として得た。得られたろ液を塩化メチレンで抽出し、抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）後、濃縮した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、次いでジエチルエーテルに溶解し、不要物を除去した後、濃縮した。得られた固体をヘキサン

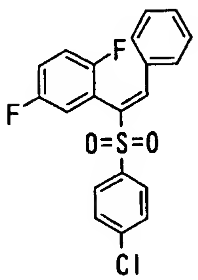
より再結晶し標記化合物（１２．７g，４４%）を得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０８９，２９９１，２９４３，１５８１，１４９６，１３１５，１２７９，１２１３，１１４９，１０９０，１０８０，１０１２，９５８，８１６，７７９，７５６，７２９，７０８，６４６，５１７，４６９ｃｍ$^{-1}$.

^{1}Ｈ−ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．３６（２Ｈ，ｓ），６．９１（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝９．０，４．４Ｈｚ），６．９９−７．０６（１Ｈ，ｍ），７．１１（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝８．３，５．６，３．２Ｈｚ），７．４５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．６２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：３０３（Ｍ$^{+}$＋Ｈ）．

実施例６：E−２−［１−［（４−クロロフェニル）スルホニル］−２−フェニルエテニル］−１，４−ジフルオロベンゼン



窒素雰囲気下、０℃において、実施例５で得られた２−［（４−クロロフェニル）スルホニルメチル］−１，４−ジフルオロベンゼン（３０３mg，１．００mmol）のテトラヒドロフラン（５ml）溶液にカリウムヘキサメチルジシラジド（０．５Mトルエン溶液，２．２０ml，１．１０mmol）を加えた後、０℃で１時間攪拌した。反応溶液にベンズアルデヒド（１２７mg，１．２０mmol）を加えた後、室温で１５時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥（ＭｇＳＯ$_4$）し、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０％　酢酸エチル−ヘキサン）で精

製し、標記化合物（２２０mg，５６％）を無色固体として得た。得られた固体をメタノールより再結晶し、無色固体（１１１mg，２８％）を得た。ＮＯＥ（ｎｕｃｌｅａｒ Ｏｖｅｒｈａｕｓｅｒ ｅｆｆｅｃｔ、核オーバーハウザー効果）観測実験により標記化合物のオレフィンはＥ－体と決定した。

融点：１４４．５－１４５．０℃.

ＩＲ（ＫＢｒ）ν：３０６８，１６３７，１５８１，１４８９，１４５０，１４１９，１３１５，１２４６，１１５５，１０８６，８８７，８１４，７５２，７２５，６９０，６４８，６２７，６１３，５３４，４６７cm^{-1}.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：６．８８（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝９．１，４．４Ｈｚ），７．０６－７．１８（４Ｈ，ｍ），７．２２－７．２８（２Ｈ，ｍ），７．３０－７．３６（１Ｈ，ｍ），７．３９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．０９（１Ｈ ｓ）．

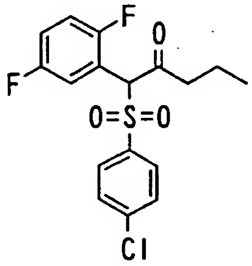
ＭＳ（ｍ／ｚ）：３９１（Ｍ$^+$＋Ｈ）．

元素分析値： $C_{20}H_{13}ClF_2O_2S$として

理論値：Ｃ ６１．４６％；Ｈ ３．３５％；Ｃｌ ９．０７％；
Ｆ ９．７２％；Ｓ ８．２０％.

実測値：Ｃ ６１．３９％；Ｈ ３．２８％；Ｃｌ ８．９５％；
Ｆ ９．８２％；Ｓ ８．３０％.

実施例７：<u>１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－ペンタノン</u>



アルゴン気流下、－７８℃において、実施例５で得られた２－［（４－クロロ

フェニル）スルホニルメチル〕－１，４－ジフルオロベンゼン（６０６mg，２．００mmol）のテトラヒドロフラン（１０ml）溶液にn－ブチルリチウム（１．５７Mヘキサン溶液，１．２７ml，２．００mmol）を加えた後、室温まで昇温した。反応溶液を－７８℃に冷却後、塩化ブチリル（０．２１８ml，２．１０mmol）を滴下した。反応溶液を－７８℃で１．５時間攪拌し、次いで１N塩酸（２．０ml）を加えた後、室温まで昇温した。反応溶液をジエチルエーテルで抽出後、抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥（$MgSO_4$）後、濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０％　酢酸エチル－ヘキサン）で精製した。得られた固体をヘキサンより再結晶し、標記化合物（３３０mg，４４％）を無色針状結晶として得た。

融点：８５．５－８６．０℃.

IR（ATR）ν：２９６８，１７２４，１５８１，１４９１，１３９４，１３３５，１３２３，１１５５，１０８８，１０３４，１０１１，９０６，８２９，８１６，７５８，７２５，６１５，５４６，４６９cm^{-1}.

^1H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：０．９０（３H，t，J＝７．６Hz），１．５２－１．６８（２H，m），２．６２（１H，ddd，J＝１８．１，７．６，６．８Hz），２．８４（１H，ddd，J＝１８．１，７．６，６．８Hz），５．６６（１H，s），６．９５（１H，td，J＝９．０，４．４Hz），７．０２－７．０８（１H，m），７．３９－７．４３（１H，m），７．４３（２H，d，J＝８．５Hz），７．５６（２H，d，J＝８．５Hz）．

MS（m／z）３７２（M^+）．

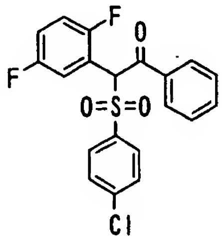
元素分析：$C_{17}H_{15}ClF_2O_3S$として

理論値：C　５４．７７％；H　４．０６％；Cl　９．５１％；

F　１０．１９％；S　８．６０％.

実測値：C　54．47％；H　3．92％；Cl　9．68％；
F　10．26％；S　8．76％．

実施例8：2－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－2－（2，5－ジフルオロフェニル）－1－フェニル－1－エタノン



アルゴン気流下、－78℃において、実施例5で得られた2－［（4－クロロフェニル）スルホニルメチル］－1，4－ジフルオロベンゼン（303mg，1．00mmol）のテトラヒドロフラン（5ml）溶液にn－ブチルリチウム（1．57Mヘキサン溶液，0．701ml，1．10mmol）を加えた後、室温まで昇温し、次いで10分間攪拌した。反応溶液を－78℃に冷却後、塩化ベンゾイル（0．140ml，1．20mmol）を滴下した。反応溶液を－78℃で30分間攪拌した後、3時間かけて0℃まで昇温した。反応溶液に1N塩酸（2．0ml）を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥（$MgSO_4$）し、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（10％　酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、得られた固体をヘキサンで洗浄し、標記化合物（200mg，49％）を無色固体物質として得た。

融点：179．5－180．0℃．

IR（ATR）ν：1682，1595，1579，1495，1475，1315，1284，1240，1209，1153，1082，991，874，766，708，687，607，547，509，453cm^{-1}．

^{1}H－NMR（400MHz、$CDCl_3$）δ：6．54（1H，s），

7．01－7．10（2H, m），7．34－7．38（1H, m），7．44－7．50（4H, m），7．58－7．65（1H, m），7．67（2H, d, J＝8．8Hz），7．88－7．93（2H, m）．

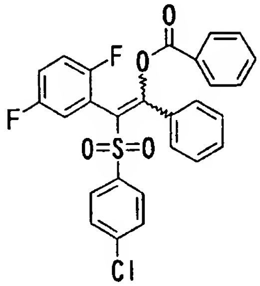
MS（m／z）406（M^+）．

HRMS（EI）：$C_{20}H_{13}ClF_2O_3S$（M^+）として

理論値：406．0242

実測値：406．0230

実施例9：2－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－2－（2，5－ジフルオロフェニル）－1－フェニルエテニル＝ベンゾアート



アルゴン気流下、－78℃において、実施例5で得られた2－［（4－クロロフェニル）スルホニルメチル］－1，4－ジフルオロベンゼン（303mg，1．00mmol）のジメトキシエタン（5ml）溶液にn－ブチルリチウム（1．57Mヘキサン溶液，0．701ml，1．10mmol）を加えた後、室温まで昇温し、次いで10分間攪拌した。反応溶液を－78℃に冷却後、塩化ベンゾイル（0．140ml，1．20 mmol）を滴下した。反応溶液を－78℃で30分間攪拌した後、3時間かけて0℃まで昇温した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥（$MgSO_4$）し、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（10％ 酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、次いで得られた固体を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物（80．0mg，26％）を無色固体物質として得た。

融点：224．5－227．0℃．

IR (ATR) ν：1756, 1610, 1491, 1450, 1325, 1228, 1155, 1092, 1072, 1011, 808, 756, 694, 606, 553, 462cm^{-1}.

^{1}H－NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：6．97 (1H, ddd, J＝8．8, 4．4Hz), 7．02－7．09 (1H, m), 7．15－7．21 (3H, m), 7．23－7．30 (3H, m), 7．34 (2H, d, J＝8．5Hz), 7．51－7．57 (2H, m), 7．77 (2H, d, J＝8．5Hz), 8．02－8．06 (2H, m)．

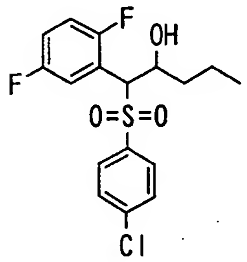
MS (m／z)：528 (M^++NH_4)．

元素分析値： $C_{27}H_{17}ClF_2O_4S$として

理論値：C 63．47％；H 3．35％；Cl 6．94％；
F 7．44％；S 6．28％．

分析値：C 63．04％；H 3．24％；Cl 6．92％；
F 7．39％；S 6．44％．

実施例10：1－［(4－クロロフェニル) スルホニル］－1－(2，5－ジフルオロフェニル)－2－ペンタノール



窒素雰囲気下、－78℃において、実施例5で得られた2－［(4－クロロフェニル) スルホニルメチル］－1，4－ジフルオロベンゼン (303mg, 1．00mmol) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液にn－ブチルリチウム (1．60Mヘキサン溶液, 0．688ml, 1．10mmol) を加えた後、

－７８℃で１時間攪拌した。反応溶液にブタナール（０．１０８ｍｌ，１．２０ｍｍｏｌ）を加えた後、－７８℃で２時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥（$MgSO_4$）し、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０％　酢酸エチル－ヘキサン）にて低極性異性体を精製し、無色固体を得た。さらに、得られた固体をヘキサンで洗浄し、標記化合物（３０．５ｍｇ，８％）を無色固体として得た。

融点：１３４．５－１３５．０℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３５０２，２９６６，２９３１，２８７３，１５８５，１４９１，１３０９，１２７７，１２２７，１１７３，１１４７，１０８４，１０８３，１０１４，８１０，７５６，７２１，６１３，５４２，４４５ｃｍ$^{-1}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：０．８７（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．２０－１．６５（４Ｈ，ｍ），３．０６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ），４．４８（１Ｈ，ｓ），４．８５－４．９０（１Ｈ，ｍ），６．８４（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝９．１，４．７Ｈｚ），６．９６－７．０２（１Ｈ，ｍ），７．４０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．５８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．８５（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝９．１，５．４，３．４Ｈｚ）．

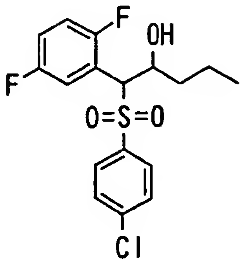
ＭＳ（ｍ／ｚ）：３７４（M^+）．

ＨＲＭＳ（ＥＩ）ｍ／ｚ$C_{17}H_{17}O_3ClF_2S$（M^+）として：

理論値：３７４．０５５５

実測値：３７４．０５４０

実施例１１：<u>１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－ペンタノール</u>



アルゴン気流下、－７８℃において、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（３．０３ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍｌ）溶液にｎ－ブチルリチウム（１．５７Ｍヘキサン溶液，７．０１ｍｌ，１１．０ｍｍｏｌ）を加えた後、－７８℃で１時間攪拌した。反応溶液にブタナール（１．０８ｍｌ，１２．０ｍｍｏｌ）を滴下した後、室温まで昇温しながら１５時間攪拌した。反応溶液を０℃に冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥（$MgSO_4$）し、濃縮した。析出した固体をろ別し、ろ取した固体ヘキサンで洗浄した。ろ液、およびヘキサン洗浄液を合し、濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０％　酢酸エチル－ヘキサン）にて高極性異性体を精製し、無色固体を得た。得られた無色固体をヘキサンより再結晶し、標記化合物（３９６ｍｇ，１１％）を無色針状結晶として得た。

融点：７６．５－７８．０℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３５３３，２９６０，１５８１，１４９８，１３９４，１３２９，１３０６，１２４２，１１７８，１１４６，１０８２，９８７，８８７，７５４，７１２，６４４，５９４，５１５cm^{-1}．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：０．８２（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），１．２２－１．５３（４Ｈ，ｍ），３．７８（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），４．５５－４．８０（２Ｈ，ｂｒ　ｍ），６．８４（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝９．０，４．４Ｈｚ），６．９６－７．０４（１Ｈ，ｍ），７．１５－７．２６（１Ｈ，

ｂｒ　ｓ），７．３９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．５２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）．

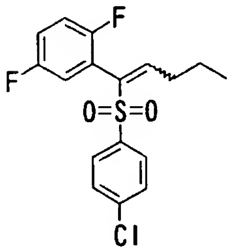
ＭＳ（ｍ／ｚ）３７４（M^+）．

元素分析：$C_{17}H_{17}ClF_2O_3S$として

理論値：Ｃ　５４．４７％；Ｈ　４．５７％；Ｃｌ　９．４６％；
　　　　Ｆ　１０．１４％；Ｓ　８．５５％．

実測値：Ｃ　５４．２７％；Ｈ　４．５１％；Ｃｌ　９．４４％；
　　　　Ｆ　１０．２０％；Ｓ　８．７０％．

実施例１２：<u>２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－ペンテン－１－イル］－１，４－ジフルオロベンゼン</u>



０℃において、１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－ペンタノール（２０４ｍｇ，０．５４４ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１０ｍｌ）溶液にトリエチルアミン（０．１３１ｍｌ，０．９４２ｍｍｏｌ）、およびメタンスルホニル＝クロリド（０．０６６５ｍｌ，０．８５６ｍｍｏｌ）を加えた後、０℃で１時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈後、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥（$MgSO_4$）後、濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン（５ｍｌ）に溶解した後、０℃に冷却、次いでカリウムヘキサメチルジシラジド（０．５Ｍトルエン溶液、１．３０ｍｌ，０．６５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を３時間、０℃で攪拌した後、飽和塩化アンモニウムを加えた。得られた反応混合物を酢酸エチルで抽出した後、水、および飽和食塩水で順じ洗浄し、乾燥

（$MgSO_4$）後、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１５％　酢酸エチルーヘキサン）で精製し、次いで、得られた固体をヘキサンより再結晶を行ない標記化合物（３３．０mg，１７％）を無色針状結晶として得た。

融点：９５．５－９７．０℃.

IR（ATR）ν：２９６０，１６４５，１５７９，１４８９，１４２１，１３１１，１２５２，１１９８，１１６５，１１４０，１０８６，１０１２，８１８，７６９，７５２，６４０，６０６，５５２，４６７cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：０．８９（3H，t，J＝７．３Hz），１．４５－１．５６（2H，m），２．００（2H，ｂｒ　s），６．８９（1H，ｔｄ，J＝８．３，４．４Hz），７．０１－７．０８（2H，m），７．３１（1H，t，J＝８．３Hz），７．３８（2H，d，J＝８．５Hz），７．５５（2H，d，J＝８．５Hz）．

MS（m／z）３５６（M^+）．

HRMS（ＥＩ）：$C_{17}H_{15}ClF_2O_2S$（M^+）として

理論値：３５６．０４４９

実測値：３５６．０４５０

元素分析値：$C_{17}H_{15}ClF_2O_2S$として

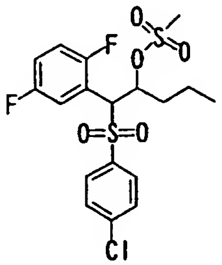
理論値：C　５７．２２％；H　４．２４％；Cｌ　９．９４％；

F　１０．６５％；　S　８．９９％.

実測値：C　５６．８０％；H　４．２１％；Cｌ　１０．０４％；

F　１０．６５％；　S　９．１１％.

実施例１３：<u>１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－ペンチル＝メタンスルホナート</u>

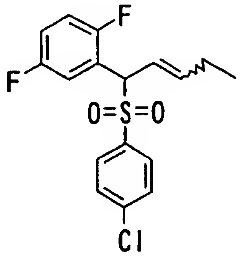


0℃において、実施例１１で得られた１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－ペンタノール（４４９ｍｇ，１．２０ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１０ｍｌ）溶液にトリエチルアミン（０．３００ｍｌ，２．１６ｍｍｏｌ）、およびメタンスルホニル＝クロリド（０．１５０ｍｌ，１．９３ｍｍｏｌ）を加えた後、０℃で２時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈後、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥（$MgSO_4$）後、濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１５％　酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、標記化合物（５０３ｍｇ，９３％）を無色固体として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９６６，１４９８，１３５０，１１７６，１１４９，１０８６，９２８，８７９，７８９，７５２，６３６，５９２，５５０，５２５，４５５ｃｍ$^{-1}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：０．８６（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．３３－１．６１（３Ｈ，ｍ），１．８８－１．９６（１Ｈ，ｍ），３．２１（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ），５．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），５．５８－５．６６（１Ｈ，ｍ），６．８３（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝９．０，４．４Ｈｚ），６．９７－７．０５（１Ｈ，ｍ），７．３３－７．４０（１Ｈ，ｍ，ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ　２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ　ａｔ　７．３５ｐｐｍ），７．５４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）．

実施例１４：<u>２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－ペンテン－１－イル］－１，４－ジフルオロベンゼン</u>



1－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－1－（2，5－ジフルオロフェニル）－2－ペンチル＝メタンスルホナート（200mg，0．442mmol）の塩化メチレン（4ml）溶液に1，8－ジアザビシクロ［5，4，0］ウンデカ－7－エン（69．1μl，0．464mmol）を室温で加えた後、15時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（8％　酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、標記化合物（72．0mg，46％）を無色固体として得た。さらに、得られた固体をヘキサンより再結晶し無色固体（60．0mg）を得た。

融点：99．0－100．0℃．

IR（ATR）ν：1581，1496，1392，1309，1279，1232，1173，1149，1084，978，837，816，806，758，731，710，644，598，561，521cm^{-1}．

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：0．99（3H，t，J＝7．3Hz），2．12（2H，m），5．06（2H，d，J＝7．3Hz），5．74－5．85（2H，m），6．92（1H，td，J＝9．0，4．4Hz），6．97－7．04（1H，m），7．32（1H，ddd，J＝8．5，5．4，3．2Hz），7．43（2H，d，J＝8．5Hz），7．64（2H，d，J＝8．5Hz）．

MS（m／z）374（$M^{+}+NH_4$）．

元素分析値：$C_{17}H_{15}ClF_2O_2S$として

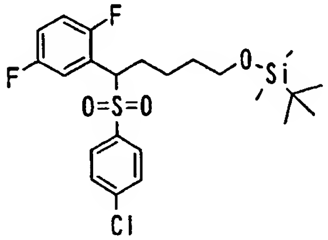
理論値：C　57．22％；H　4．24％；Cl　9．94％；

F　１０．６５％；Ｓ　８．９９％．

分析値：Ｃ　５７．１５％；Ｈ　４．１８％；Ｃｌ　９．９０％；

F　１０．７４％；　Ｓ　９．０９％．

実施例１５：２－［５－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－［(４－クロロフェニル）スルホニル］ペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン



アルゴン気流下、－７８℃において、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（３０３ｍｇ，１．００ｍｍｏｌ）のジメトキシエタン（５ｍｌ）溶液にｎ－ブチルリチウム（１．５７Ｍヘキサン溶液，　０．７０１ｍｌ，１．１０ｍｍｏｌ）を加えた後、－７８℃で１時間、および室温で３０分間撹拌した。反応溶液を－７８℃に冷却後、４－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－ヨードブタン（０．２６０ｍｌ，１．００ｍｍｏｌ）を滴下した後、室温まで昇温しながら１５時間撹拌した。反応溶液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥（$MgSO_4$）し、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（８％　酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、標記化合物（４０１ｍｇ，８２％）を無色固体として得た。得られた固体をヘキサンより再結晶し、無色針状結晶を得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９４５，２９２７，２８５４，１５８３，１４９６，１４２７，１３９２，１３２１，１２４８，１１４４，１０８２，１０３８，１０１２，９４１，８２２，７７５，７４８，７０８，６２３，５４２，４６７ｃｍ$^{-1}$．

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：－0．02（3H，s），－0．02（3H，s），0．82（9H，s），1．23－1．33（2H，m），1．42－1．58（2H，m），2．06－2．18（1H，m），2．39－2．48（1H，m），3．53（2H，t，J＝6．3Hz），4．52（1H，dd，J＝11．6，2．6Hz），6．83（1H，td，J＝9．0，4．4Hz），6．94－7．00（1H，m），7．22－7．26（1H，m），7．38（2H，d，J＝8．5Hz），7．53（2H，d，J＝8．5Hz）．

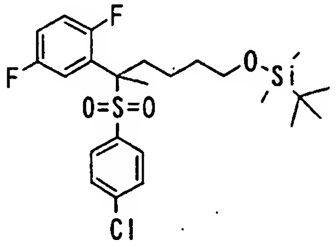
MS（m／z）489（M^{+}+H）．

元素分析値：$C_{23}H_{31}ClF_2O_3SSi$として

理論値：C　56．48％；H　6．39％；Cl　7．25％；
　　　　F　7．77％；　S，6．56％．

分析値：C　56．29％；H　6．28％；Cl　7．29％；
　　　　F　7．75％；　S　6．70％．

実施例16：<u>2－［5－（t－ブチルジメチルシリルオキシ）－1－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－1－メチルペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン</u>



アルゴン気流下、－78℃において、2－［5－（t－ブチルジメチルシリルオキシ）－1－［（4－クロロフェニル）スルホニル］ペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン（205mg，0．419mmol）のテトラヒドロフラン（4ml）溶液にn－ブチルリチウム（1．57Mヘキサン溶液，0．294

ml，0．461mmol）を加えた後、室温で1時間撹拌した。反応溶液を－78℃に冷却後、ヨードメタン（0．339ml，0．545mmol）を滴下した後、室温で4時間撹拌した。反応溶液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥（$MgSO_4$）し、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（6％　酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、標記化合物（168mg，80％）を無色油状物として得た。

IR（ATR）ν：2952，2929，2856，1583，1496，1473，1392，1311，1255，1192，1149，1090，1014，833，760，710，629，552cm^{-1}.

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：－0．01（3H，s），0．00（3H，s），0．84（9H，s），1．05－1．18（1H，m），1．29－1．41（1H，m），1．52－1．60（2H，m），1．81（3H，d，J＝2．9Hz），1．95－2．05（1H，m），2．61－2．71（1H，m），3．57（2H，t，J＝6．1Hz），6．82－6．88（1H，m），6．98－7．07（2H，m），7．38（2H，d，J＝9．1Hz），7．40（2H，d，J＝9．1Hz）．

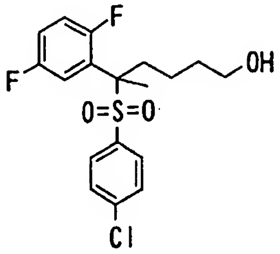
MS（m／z）503（M^+）．

HRMS（FAB）：$C_{24}H_{34}ClF_2O_3SSi$（M^+＋H）として

理論値：503．1655

分析値：503．1704

実施例17：5－（4－クロロフェニルスルホニル）－5－（2，5－ジフルオロフェニル）－1－ヘキサノール



２－［５－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－メチルペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（１６４mg，０．３２６mmｏｌ）のテトラヒドロフラン（４ｍｌ）溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド（１Mテトラヒドロフラン溶液、０．９７８ｍｌ，０．９７８mmｏｌ）を加えた後、室温で３時間攪拌した。反応溶液をジエチルエーテルで希釈後、飽和塩化アンモニウム、水、および飽和食塩水で順じ洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）後、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（５０％　酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、標記化合物（１２２mg，９６％）を無色油状物として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３５１６，３０８９，２９３９，２８７０，１５８３，１４９５，１４７５，１４１２，１３９４，１３０６，１２７９，１１８８，１１４６，１０８８，１０７０，１０１２，８２３，７５８，７１０，６７９，６４９，６０２，５４６，４７４cm^{-1}．

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：２．０９－２．２０（１Ｈ，ｍ），１．２３（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），１．３４－１．４６（１Ｈ，ｍ），１．６３（１Ｈ，ｑｕｉｎｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．８２（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ），１．９８－２．０７（１Ｈ，ｍ），２．７１（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１３．０，３．４Ｈｚ），３．６３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），６．８３－６．９０（１Ｈ，ｍ），６．９９－７．０６（２Ｈ，ｍ），７．３８（４Ｈ，ｓ）．

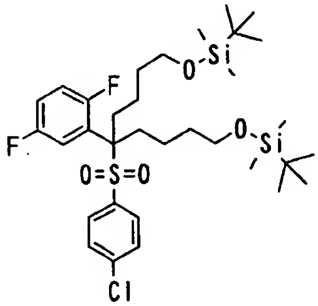
ＭＳ（ｍ／ｚ）３８９（M^+＋Ｈ）．

HRMS (FAB)：$C_{18}H_{20}ClF_2O_3S$ (M^++H) として

理論値：389.0790

分析値：389.0795

実施例18：2－［5－（t－ブチルジメチルシリルオキシ）－1－［4－（t－ブチルジメチルシリルオキシ）ブチル］－1－（4－クロロフェニルスルホニル）ペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン

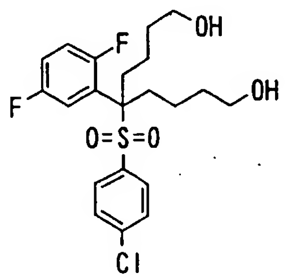


アルゴン気流下、－78℃において、実施例15で得られた2－［5－（t－ブチルジメチルシリルオキシ）－1－［（4－クロロフェニル）スルホニル］ペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン（250mg，0.511mmol）のテトラヒドロフラン（4ml）溶液にn－ブチルリチウム（1.57Mヘキサン溶液，0.358ml，0.562mmol）を加えた後、室温まで昇温した。反応溶液を－78℃に冷却後、4－（t－ブチルジメチルシリルオキシ）－1－ヨードブタン（0.146ml，0.562mmol）を滴下した後、室温で3日間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥（$MgSO_4$）し、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（6％　酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、標記化合物（167mg，48％）を無色固体として得た。

IR (ATR) ν：3082，2927，2856，1583，1495，1462，1308，1250，1146，1080，1012，833，

７５８，６７５，６４６，６０７，５７９，５４４，４５５cm^{-1}．
^{1}H－NMR（４００MHz，CDCl$_{3}$）δ：０．０３（１２H，s），０．８７（１８H，s），１．２５－１．７０（８H，m），２．２３－２．３４（２H，m），２．４０－２．４８（２H，m），３．５８－３．６８（４H，m），６．７４－６．８２（１H，m），６．９７－７．０６（２H，m），７．３０（２H，d，J＝８．８Hz），７．３４（２H，d，J＝８．８Hz）．
MS（m／z）６７５（M^{+}+H）．
HRMS（FAB）：$C_{33}H_{54}ClF_{2}O_{4}SSi_{2}$（M^{+}+H）として
理論値：６７５．２９３８
分析値：６７５．２９００
元素分析値：$C_{33}H_{53}ClF_{2}O_{4}SSi_{2}$として
理論値：C　５８．６８％；H　７．９１％；Cl　５．２５％；
F　５．６３％．
分析値：C　５８．６３％；H　７．９１％；Cl　５．３２％；
F　５．６９％．

実施例１９：５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）－１，９－ノナンジオール



２－［５－（t－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－［４－（t－ブチルジメチルシリルオキシ）ブチル］－１－（４－クロロフェニルスルホニル）ペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（１５８mg，０．２３４mmol）のテト

ラヒドロフラン（4ml）溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド（1Mテトラヒドロフラン溶液、0．702ml，0．702mmol）を加えた後、室温で24時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣をジエチルエーテルに溶解し、次いで水、および飽和食塩水で順じ洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）後、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（5％ メタノールー塩化メチレン）で精製し無色固体物質を得た。得られた固体物質を酢酸エチルーヘキサンより再結晶し標記化合物（97．0mg，93％）を無色固体として得た。

融点：107．0－108．5℃.

IR（ATR）ν：3275，2939，1572，1495，1414，1306，1261，1140，1078，1066，847，812，754，710，679，644，606，544，474，449cm^{-1}.

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：1．36－1．82（10H，m），2．24－2．35（2H，m），2．47－2．57（2H，m），3．70（4H，t，J＝5．9Hz），6．79（1H，ddd，J＝12．4，8．3，4．6Hz），6．97－7．08（2H，m），7．29（2H，d，J＝8．8Hz），7．34（2H，d，J＝8．8Hz）．

MS（m／z）447（M^++H）．

HRMS（FAB）：$C_{21}H_{26}ClF_2O_4S$（M^++H）として

理論値：447．1208

実測値：447．1227

元素分析値：$C_{21}H_{25}ClF_2O_4S$ 0．25H_2Oとして

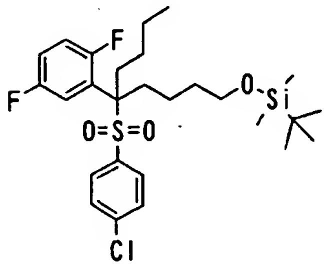
理論値：C 55．87％；H 5．69％；Cl 7．85％；

F 8．42％；S 7．10％.

分析値：C 55．62％；H 5．40％；Cl 7．89％；

F 8．58％； S 7．26％.

実施例２０：<u>２－［５－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－ブチルペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン</u>



アルゴン気流下、－７８℃において、実施例１５で得られた２－［５－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］ペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（２００ｍｇ，０．４０９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４ｍｌ）溶液にｎ－ブチルリチウム（１．５７Ｍヘキサン溶液，０．２８７ｍｌ，０．４５０ｍｍｏｌ）を加えた後、室温まで昇温した。反応溶液を－７８℃に冷却後、ヘキサメチルリン酸トリアミド（０．２１４ｍｌ，１．２３　ｍｍｏｌ）、およびヨードブタン（５１．１μｌ，０．４５０ｍｍｏｌ）を滴下した後、室温で２０時間攪拌した。反応溶液にイソプロパノール（０．５ｍｌ）を加えた後、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（５％　酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、標記化合物（１６３ｍｇ；７３％）を無色油状物として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９５４，２９２９，２８５８，１５８３，１４９５，１４７３，１４１２，１３９４，１３１１，１２５５，１１９２，１１４７，１０９０，１０１４，８３３，７５６，７１０，６７７，６０６ｃｍ$^{-1}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．０３（６Ｈ，ｓ），０．８７（９Ｈ，ｓ），０．９５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），１．２０－１．４５（５Ｈ，ｍ），１．５２－１．７０（３Ｈ，ｍ），２．２１－２．３２（２Ｈ，ｍ），２．４０－２．４９（２Ｈ，ｍ），３．６４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝

6．1Hz)，6．74−6．82 (1H, m)，6．97−7．07 (2H, m)，7．29 (2H, d, J＝8．8Hz)，7．34 (2H, d, J＝8．8Hz)．

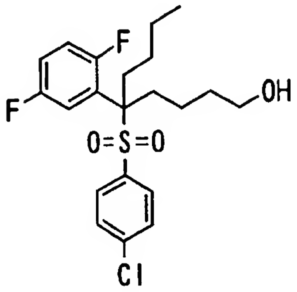
MS (m／z) 545 (M^+)．

HRMS (FAB)：$C_{27}H_{40}ClF_2O_3SSi$ (M^++H) として

理論値：545．2124

分析値：545．2087

実施例21：<u>5−［(4−クロロフェニル) スルホニル］−5−(2，5−ジフルオロフェニル) −1−ノナノール</u>



2−［5−(t−ブチルジメチルシリルオキシ) −1−［(4−クロロフェニル) スルホニル］−1−ブチルペンチル］−1，4−ジフルオロベンゼン (154mg，0．283mmol) のテトラヒドロフラン (4ml) 溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (1Mテトラヒドロフラン溶液、0．532ml，0．532mmol) を加えた後、室温で18時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣をジエチルエーテルに溶解し、次いで水、および飽和食塩水で順じ洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) 後、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50%　酢酸エチル−ヘキサン) で精製し標記化合物 (122mg，0．283mmol) を無色油状物として得た。

IR (ATR) ν：3539，2958，2873，1583，1495，1412，1308，1277，1192，1146，1090，1014，

829, 758, 710, 675, 606, 548, 463cm^{-1}.

^{1}H−NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：0．95 (3H, t, J＝7．3Hz)，1．19−1．77 (9H, m)，2．21−2．34 (2H, m)，2．38−2．53 (2H, m)，3．70 (2H, br s)，6．75−6．83 (1H, m)，6．98−7．08 (2H, m)，7．29 (2H, d, J＝8．8Hz)，7．34 (2H, d, J＝8．8Hz)．

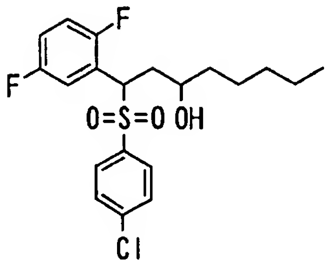
MS (m／z) 431 (M^++H)．

HRMS (EI)：$C_{21}H_{26}ClF_2O_3S$ (M^++H) として

理論値：431．1259

実測値：431．1237

実施例22：<u>1−［(4−クロロフェニル) スルホニル］−1−(2，5−ジフルオロフェニル)−3−オクタノール (異性体22−A及び異性体22−B)</u>



アルゴン気流下、−78℃において、実施例5で得られた2−［(4−クロロフェニル) スルホニルメチル］−1，4−ジフルオロベンゼン (303mg, 1．00mmol) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液にn−ブチルリチウム (1．57Mヘキサン溶液, 0．701ml, 1．10mmol) を加えた後、室温まで昇温した。反応溶液を−78℃に冷却後、トリフルオロボランエーテル錯体 (0．133ml, 1．05mmol)、および1，2−エポキシヘプタン (0．163ml, 1．20mmol) を滴下した後、室温で2日間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した後、乾燥

（$MgSO_4$）し、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（２０％　酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、第一画分として低極性異性体、第二画分として異性体混合物、および第三画分として高極性異性体を無色固体としてそれぞれ得た。低極性異性体、および高極性異性体をそれぞれ、ヘキサンより再結晶し、標記異性体２２－Ａ（低極性）（９８．０mg，２４％）、および標記異性体２２－Ｂ（高極性）（１９９mg，４８％）をそれぞれ無色針状結晶として得た。

異性体２２－Ａ

融点：８４．０－８４．５℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３５３３，２９３３，２８６０，１５７４，１４９５，１４２９，１２７８，１２４０，１１８２，１１４２，１０９２，１０８０，１０１４，９６２，８８５，８２９，７６６，７３７，７１０，６８１，６１９，５２６，４７６cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：０．８８（3H，ｔ，Ｊ＝６．８Hz），１．２０－１．５０（8H，m），１．５７（1H，ｄ，Ｊ＝５．１Hz），２．０７（1H，ｄｄｄ，Ｊ＝１４．７，８．１，６．８Hz），２．７０（1H，ｄｄｄ，Ｊ＝１４．７，６．８，４．６Hz），３．９３－４．０１（1H，m），４．８５（1H，ｔ，Ｊ＝６．８Hz），６．７７（1H，ｔｄ，Ｊ＝９．０，４．４Hz），６．９１－６．９８（1H，m），７．２４－７．３０（1H，m），７．３６（2H，ｄ，Ｊ＝８．５Hz），７．５１（2H，ｄ，Ｊ＝８．５Hz）．

ＭＳ（m／ｚ）４１７（M^++H）．

ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）：$C_{20}H_{24}ClF_2O_3S$（M^++H）として

理論値：４１７．１１０３

分析値：４１７．１１０２

元素分析値：$C_{20}H_{23}ClF_2O_3S$ ０．２５H_2O　として

理論値：C　５７．００％；H　５．６２％；Cｌ　８．４１％；

F　９．０２％；S　７．６１％．

分析値：C　５７．１８％；H　５．３８％；Cｌ　８．５７％；

F　９．２２％；S　７．７９％．

異性体２２－B

融点：１２３．０－１２３．５℃．

IR（ATR）ν：３５０２，２９２５，２８５８，１５８３，１４９６，１４１０，１３０４，１２７５，１２１３，１１８４，１１４９，１０８６，１０４５，１０１４，９５８，９１０，８２９，７９６，７５２，７２５，７１０，６２７，５５２，５０３，４６７cm^{-1}．

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：０．８７（３H，t，J＝７．１Hz），１．２０－１．６０（９H，m），２．２１－２．３０（１H，m），２．４１（１H，ddd，J＝１３．９，１０．５，３．４Hz），３．２３－３．３２（１H，m），４．９４（１H，dd，J＝１１．７，２．９Hz），６．８５（１H，td，J＝９．０，４．４Hz），６．９６－７．０３（１H，m），７．２３－７．２９（１H，m），７．３９（２H，d，J＝８．５Hz），７．５５（２H，d，J＝８．５Hz）．

MS（m／z）４１７（M^{+}＋H）．

HRMS（FAB）：$C_{20}H_{24}ClF_2O_3S$（M^{+}＋H）として

理論値：４１７．１１０３

分析値：４１７．１１２２

元素分析値：$C_{20}H_{23}ClF_2O_3S$ ０．２５H_2O　として

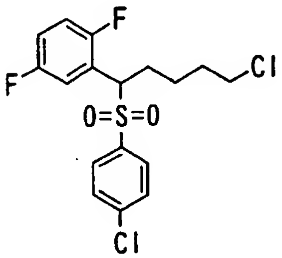
理論値：C　５７．００％；H　５．６２％；Cｌ　８．４１％；

F　９．０２％；S　７．６１％．

分析値：C　５７．１６％；H　５．３４％；Cｌ　８．５５％；

F　９．１８％；S　７．８２％．

実施例２３：２－［５－クロロ－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］ペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン



アルゴン雰囲気下，－７８℃において，実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（１．５２g，５．０２mmol）のジメトキシエタン溶液（３０ml）にn－ブチルリチウム（１．５７M　ヘキサン溶液，３．５２ml）を加えた。反応溶液を室温まで昇温し，１５分間攪拌した。次いで，反応溶液を－７８℃に冷却し，４－クロロ－１－ヨードブタン（６７２μl，５．５２mmol）を加えた後，室温で２４時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えた後，ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し，次いで，水，飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液，および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥（$MgSO_4$）後，溶媒を留去し，得られた残渣をヘキサンより再結晶し標記化合物（１．６４g，８３％）を無色針状晶として得た。

IR（ATR）ν：２９４５，１５８３，１４９５，１４７５，１３１１，１２７７，１２３０，１１４９，１１４２，１０８２，１０１４，８７２，８２２，７９３，７５２，７０８，６２９，５５７，５３２，４６５cm^{-1}．

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：１．３３－１．４８（２H，m），１．７２－１．８７（２H，m），２．０８－２．１８（１H，m），２．４３－２．５２（１H，m），３．４４－３．５３（２H，m），４．５２（１H，ddd，J＝１１．５，３．９，１．２Hz），６．８４（１H，td，J＝９．０，４．４Hz），６．９６－７．０２（１H，m），７．２３－

7．28（1H，m），7．39（2H，d，J＝8．8Hz），7．53（2H，d，J＝8．8Hz）．

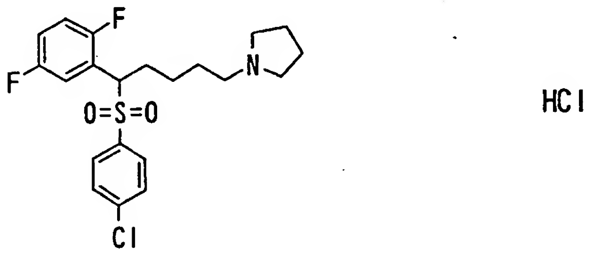
MS（m／z）393（M^++H）．

元素分析値：$C_{17}H_{16}Cl_2F_2O_2S$として

理論値：C 51．92％；H 4．10％；Cl 18．03％；
F 9．66％；S 8．15％．

実測値：C 51．33％；H 4．07％；Cl 17．64％；
F 9．72％； S 8．25％．

実施例24：1－［5－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－5－（2，5－ジフルオロフェニル）ペンチル］ピロリジン 塩酸塩



2－［5－クロロ－1－［（4－クロロフェニル）スルホニル］ペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン（200mg，0．509mmol）のアセトニトリル（6ml）溶液にピロリジン（213μl，2．55mmol）、炭酸カリウム（73．7mg，0．534mmol）、およびヨウ化カリウム（15mg）を加えた後、70℃で18時間加熱した。反応溶液を室温に戻した後、濃縮し、得られた残渣を水－塩化メチレンに分配した。有機層を分離後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層と抽出液を合した後、水、および飽和食塩水で洗浄した。乾燥（$MgSO_4$）後、濃縮し、得られた粗製物をショートカラム（SiO_2，塩化メチレン－メタノール、10：1）に付した。得られた油状物をエタノールに溶解した後、1N塩酸－エタノール（2ml）を加えた後、濃縮した。得られた固体物質を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物（128mg，

５４％）を淡黄褐色固体として得た。

融点：１６７．０－１７０．５℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９６０，２５６５，２４５３，１５８３，１４９５，１３２１，１２７７，１２１１，１１７３，１１４５，１０８４，１０１１，８７９，８２０，７８７，７５４，７２１，７０８，６２７，５５７，５４０，４６７cm^{-1}．

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：１．３１－１．４７（２Ｈ，ｍ），１．９３－２．３０（６Ｈ，ｍ），２．４２－２．５１（１Ｈ，ｍ），２．６６－２．７８（２Ｈ，ｍ），２．８７－３．０３（２Ｈ，ｍ），３．７６（２Ｈ，ｂｒ　ｓ），４．５１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．７，４．４Ｈｚ），６．８５（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝８．８，４．４Ｈｚ），６．９６－７．０３（１Ｈ，ｍ），７．２２（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，５．４，３．２Ｈｚ），７．４０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．５４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），１２．５４（１Ｈ，ｂｒ　ｓ）．

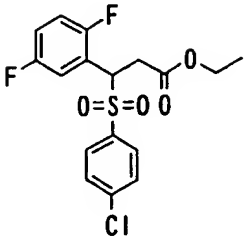
ＭＳ（ｍ／ｚ）４２８（M^+＋Ｈ）．

元素分析値：$C_{21}H_{24}ClF_2NO_2S$ ＨＣｌとして

理論値：Ｃ　５４．３１％；Ｈ　５．４３％；Ｃｌ　１５．２７％；
　　　　Ｆ　８．１８％；Ｎ　３．０２％；Ｓ　６．９０％．

分析値：Ｃ　５４．１９％；Ｈ　５．３７％；Ｃｌ　１５．０７％；
　　　　Ｆ　８．１０％；Ｎ　３．２１％；Ｓ　６．９８％．

実施例２５：<u>３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピオン酸エチル</u>



アルゴン雰囲気下，－７８℃において，実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（３．０３ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）のジメトキシエタン溶液（５０ｍｌ）にｎ－ブチルリチウム（１．５７Ｍ　ヘキサン溶液，７．０１ｍｌ）を加えた。反応溶液を室温まで昇温し，１５分間攪拌した。次いで，反応溶液を－７８℃に冷却し，ブロモ酢酸エチル（１．３３ｍｌ，１２．０ｍｍｏｌ）を加えた後，室温で３時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えた後，ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し，次いで，水，飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液，および飽和食塩水で順じ洗浄した。乾燥（$MgSO_4$）後，溶媒を留去し，得られた残渣をヘキサンより再結晶し標記化合物（１．９５ｇ，５０％）を無色針状晶として得た。

融点：９９．５－１００．５℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０７８，２９５２，１７３４，１５８７，１４９３，１４１９，１３７７，１３２７，１２７９，１２１３，１１４９，１０４７，１０１４，８２９，７７９，７５４，７２７，６１１，５４２，４５３cm^{-1}.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：１．１５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），３．０８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６，１０．３Ｈｚ），３．４６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．６，４．６Ｈｚ），３．９９－４．１２（２Ｈ，ｍ），５．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．３，４．６Ｈｚ），６．８５（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝９．０，４．４Ｈｚ），６．９６－７．０２（１Ｈ，ｍ），７．１９（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝８．６，５．４，３．２Ｈｚ），７．４２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．５６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）３８９（M^+＋Ｈ）．

元素分析値：$C_{17}H_{15}ClF_2O_4S$として

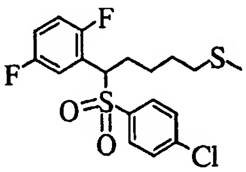
理論値：Ｃ　５２．５１％；Ｈ　３．８９％；Ｃｌ　９．１２％；

Ｆ　９．７７％；Ｓ　８．２５％．

実測値：Ｃ　５２．３３％；Ｈ　３．８６％；Ｃｌ　９．１０％；

Ｆ　９．８８％；Ｓ　８．３７％．

実施例２６：２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（メチルチオ）ペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（０．９４ｇ，３．１ｍｍｏｌ）をトルエン（１５ｍｌ）に溶解し、４－（メチルチオ）－１－ブタノール（０．２５ｍｌ，２．１ｍｍｏｌ）及びシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（１．０ｇ，４．１ｍｍｏｌ）を加えた後、アルゴン雰囲気下、１４時間加熱還流した。反応液を放冷後、４－（メチルチオ）－１－ブタノール（０．２５ｍｌ，２．１ｍｍｏｌ）を加えた後、アルゴン雰囲気下、６時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１）にて精製し、無色油状物を得た。得られた無色油状物をヘキサンにて固体化し、標記化合物（０．５５ｇ，４４％）を白色粉末として得た。

融点：１０３－１０６℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０６６，２９６０，２９３５，１５８３，１４９３，１１４７，１０８２，１０１２，８９３，８２９，７５２，６２５，５４２，４６５cm^{-1}．

^{1}H−NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：1．23−1．45（2H，m），1．50−1．75（2H，m），2．04（3H，s），2．04−2．20（1H，m），2．35−2．60（3H，m），4．52（1H，dd，J＝11．5，2．4Hz），6．78−6．88（1H，m），6．95−7．01（1H，m），7．20−7.30（1H，m），7．38（2H，dm，J＝8．4Hz），7．53（2H，dm，J＝8．4Hz）．

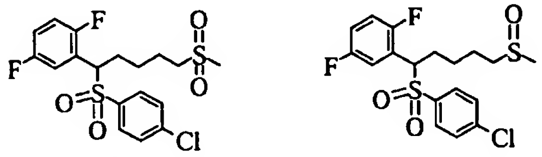
MS（m／z）：405，407（M^+＋H）．

HRMS（FAB）：$C_{18}H_{20}ClF_2O_2S_2$（M^+＋H）として

理論値：405．0561

実測値：405．0581

実施例27：2−［1−［（4−クロロフェニル）スルホニル］−5−（メチルスルホニル）ペンチル］−1，4−ジフルオロベンゼン（化合物A）及び2−［1−［（4−クロロフェニル）スルホニル］−5−（メチルスルフィニル）ペンチル］−1，4−ジフルオロベンゼン（化合物B）



化合物A　　化合物B

2−［1−［（4−クロロフェニル）スルホニル］−5−（メチルチオ）ペンチル］−1，4−ジフルオロベンゼン（500mg，1．23mmol）を塩化メチレン（30ml）に溶解し、氷冷下にて3−クロロ過安息香酸（340mg，1．97mmol）を加えた後、室温にて14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル＝10：1溶出部より白色固体を得、ジエチルエーテル／塩化メチレンにて洗浄し標記化合物A（211mg，39％）を白色粉末として得た。さらに、塩化メチレン：メタノール＝40：1溶出部より白色固体を得、ジエチルエーテル／塩化

メチレンにて洗浄し標記化合物B（１４４ｍｇ，３９％）を白色粉末として得た。

化合物A

融点：１４５－１４８℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：１４９６，１３１７，１２９２，１２７３，１１４９，１１２４，１０８６，８２９，７５６，６３１，５４４，５２３，４９９，４７８，４６５ｃｍ$^{-1}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３８－１．７０（２Ｈ，ｍ），１．８０－２．００（２Ｈ，ｍ），２．０５－２．２２（１Ｈ，ｍ），２．４５－２．６０（１Ｈ，ｍ），２．８８（３Ｈ，ｓ），２．９６（２Ｈ，ｔｍ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），４．５１（１Ｈ，ｄｍ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），６．８０－６．９０（１Ｈ，ｍ），６．９５－７．０５（１Ｈ，ｍ），７．２０－７．３５（１Ｈ，ｍ），７．３９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３７，４３９（M^{+}+H）．

元素分析値：$C_{18}H_{19}ClF_2O_4S_2$として

理論値：Ｃ　４９．４８％；Ｈ　４．３８％；Ｃｌ　８．１１％；
　　　　Ｆ　８．７０％；Ｓ　１４．６８％．

実測値：Ｃ　４９．５０％；Ｈ　４．２８％；Ｃｌ　８．０５％；
　　　　Ｆ　８．７７％；Ｓ　１４．７０％．

化合物B

融点：１２６－１２９℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：１４９５，１４７５，１２７７，１１４７，１０８６，１０１２，８３３，７５２，６２５，５４０，４６５ｃｍ$^{-1}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３２－１．７０（２Ｈ，ｍ），１．７５－１．９３（２Ｈ，ｍ），２．０８－２．２２（１Ｈ，ｍ），２．４６－２．７５（３Ｈ，ｍ），２．５４（３Ｈ，ｓ），４．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝

11．4，2．4Hz)，6．80－6．90（1H，m)，6．94－7．04（1H，m)，7．20－7．30（1H，m)，7．39（2H，dd，J＝8．5，1．8Hz)，7．53（2H，dd，J＝8．5，2．7Hz).

MS（m／z）：421，423（M^+＋H）．

元素分析値：$C_{18}H_{19}ClF_2O_3S_2$として

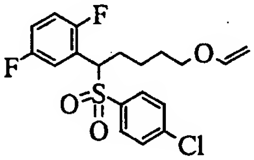
理論値：C　51．36％；H　4．55％；Cl　8．42％；

　　　　F　9．03％；S　15．24％.

実測値：C　51．36％；H　4．49％；Cl　8．35％；

　　　　F　9．00％；S　15．24％.

実施例28：2－［1－［(4－クロロフェニル）スルホニル］－5－ビニルオキシペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン



実施例5で得られた2－［（4－クロロフェニル）スルホニルメチル］－1，4－ジフルオロベンゼン（0．94g，3．1mmol）をトルエン（30ml）に溶解し、4－ビニルオキシ－1－ブタノール（0．51ml，4．2mmol）及びシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（1．0g，4．1mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物（0．97g，78％）を白色粉末として得た。

融点：54－56℃.

IR（ATR）ν：2943，1618，1495，1475，1308，1198，1147，1080，1012，962，899，829，750，623，559，544，467cm^{-1}.

^{1}H−NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：1．25−1．45（2H，m），1．55−1．80（2H，m），2．05−2．22（1H，m），2．40−2．55（1H，m），3．62（2H，t，J＝6．2Hz），3．96（1H，dd，J＝6．8，2．1Hz），4．12（1H，dd，J＝14．4，2．1Hz），4．53（1H，dd，J＝11．5，2．7Hz），6．39（1H，dd，J＝14．4，6．8Hz），6．80−6．90（1H，m），6．95−7．04（1H，m），7．20−7．30（1H，m），7．39（2H，d，J＝8．6Hz），7．54（2H，d，J＝8．6Hz）．

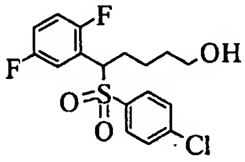
MS（m／z）：418，420（M^++NH_4）．

元素分析値：$C_{19}H_{19}ClF_2O_3S$として

理論値：C　56．93％；H　4．78％；Cl　8．84％；
　　　　F　9．48％；S　8．00％．

実測値：C　56．98％；H　4．83％；Cl　8．78％；
　　　　F　9．51％；S　8．13％．

実施例29：5−［(4−クロロフェニル）スルホニル］−5−（2，5−ジフルオロフェニル）−1−ペンタノール



2−［1−［（4−クロロフェニル）スルホニル］−5−ビニルオキシペンチル］−1，4−ジフルオロベンゼン（0．90g，2．3mmol）をメタノール（30ml）に溶解し、p−トルエンスルホン酸一水和物（20mg，0．11mmol）を加えた後、室温にて14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：2）にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、標記化合物（0．73g，85％）を白色粉末として得た。

融点：８４－８６℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３３２５，２９４１，２８６６，１５８３，１４９６，１３１３，１１５１，１０８４，８２５，７５２，６２９，５３４cm^{-1}.

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．１８－１．２９（１Ｈ，ｍ），１．２９－１．４０（２Ｈ，ｍ），１．４０－１．７０（２Ｈ，ｍ），２．０８－２．２２（１Ｈ，ｍ），２．４２－２．５５（１Ｈ，ｍ），３．５５－３．６７（２Ｈ，ｍ），４．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．８Ｈｚ），６．７８－６．８８（１Ｈ，ｍ），６．９３－７．０３（１Ｈ，ｍ），７．２０－７．３０（１Ｈ，ｍ），７．３９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ）.

ＭＳ（ｍ／ｚ）：３７５，３７７（Ｍ$^+$＋Ｈ）.

元素分析値：$C_{17}H_{17}ClF_2O_3S$・０．２５H_2Oとして

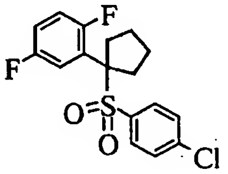
理論値：Ｃ　５３．８３％；Ｈ　４．６５％；Ｃｌ　９．３５％；

　　　　Ｆ　１０．０２％；Ｓ　８．４５％.

実測値：Ｃ　５３．７３％；Ｈ　４．６３％；Ｃｌ　９．３５％；

　　　　Ｆ　１０．０３％；Ｓ　８．５５％.

実施例３０：<u>２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］シクロペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン</u>



５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ペンタノール（１００mg，０．２６７mmol）をトルエン（１０ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（１３０mg，０．５３９mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、２日間加熱還流し

た。反応液を放冷後、シアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（130mg，0．539mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝15：1）にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物（35mg，37%）を白色粉末として得た。

融点：153－155℃.

IR（ATR）ν：2968，1581，1489，1304，1277，1138，1082，827，752，606，569，519，467 cm^{-1}.

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：1．70－1．85（2H，m），2．05－2．20（2H，m），2．22－2．35（2H，m），2．88－3．00（2H，m），6．75－6．83（1H，m），6．95－7．05（2H，m），7．35（4H，s）．

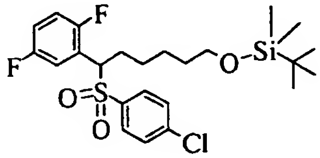
MS（m／z）：374，376（M^+＋NH_4）．

元素分析値：$C_{17}H_{15}ClF_2O_2S$として

理論値：C　57．22%；H　4．24%；Cl　9．94%；
　　　　F　10．65%；S　8．99%.

実測値：C　56．87%；H　4．14%；Cl　10．28%；
　　　　F　10．44%；S　9．05%.

実施例31：2－［6－（t－ブチルジメチルシリルオキシ）－1－［(4－クロロフェニル）スルホニル］ヘキシル］－1，4－ジフルオロベンゼン



実施例5で得られた2－［（4－クロロフェニル）スルホニルメチル］－1，

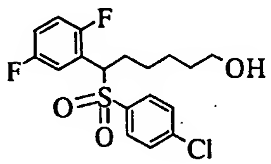
4－ジフルオロベンゼン（0．94g，3．1mmol）をトルエン（30ml）に溶解し、5－（t－ブチルジメチルシリルオキシ）－1－ペンタノール（1．1ml，4．6mmol）及びシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（1．0g，4．1mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝15：1）にて精製し、標記化合物（1．4g，87％）を無色油状物として得た。

IR（ATR）ν：2929，2856，1583，1496，1325，1151，1088，835，775，754，629cm^{-1}.

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：0．01（6H，s），0．86（9H，s），1．18－1．60（6H，m），2．04－2．17（1H，m），2．38－2．50（1H，m），3．54（2H，t，J＝6．1Hz），4．53（1H，dd，J＝11．5，2．7Hz），6．78－6．88（1H，m），6．93－7．03（1H，m），7．20－7．30（1H，m），7．38（2H，d，J＝8．5Hz），7．53（2H，d，J＝8．5Hz）．

MS（m／z）：503，505（M^{+}+H）．

実施例32：6－［(4－クロロフェニル）スルホニル］－6－（2，5－ジフルオロフェニル）－1－ヘキサノール



2－［6－（t－ブチルジメチルシリルオキシ）－1－［（4－クロロフェニル）スルホニル］ヘキシル］－1，4－ジフルオロベンゼン（0．70g，1．4mmol）をテトラヒドロフラン（30ml）に溶解し、氷冷下にてテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液（1．0M，4．2

ｍｌ、４．２ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１時間攪拌した。反応液に水（１．０ｍｌ）を加えた後、反応液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３：２）にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物（０．４７ｇ，８６％）を白色粉末として得た。

融点：９８－９９℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３５７５，２９２９，１４９５，１２７９，１１４６，１０８２，１０１４，８３３，７５２，６２７，５４１，４６７cm^{-1}.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：１．１８－１．６２（７Ｈ，ｍ），２．０４－２．１８（１Ｈ，ｍ），２．４０－２．５３（１Ｈ，ｍ），３．５９（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，６．４Ｈｚ），４．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．７Ｈｚ），６．７８－６．８８（１Ｈ，ｍ），６．９４－７．０４（１Ｈ，ｍ），７．２０－７．３０（１Ｈ，ｍ），７．３８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ）．

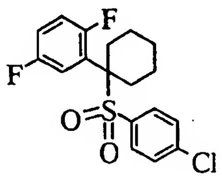
ＭＳ（ｍ／ｚ）：３８９，３９１（M^{+}＋Ｈ）．

元素分析値：$C_{18}H_{19}ClF_{2}O_{3}S$として

理論値：Ｃ　５５．６０％；Ｈ　４．９２％；Ｃｌ　９．１２％；
　　　　Ｆ　９．７７％；Ｓ　８．２５％．

実測値：Ｃ　５５．３８％；Ｈ　４．７５％；Ｃｌ　９．０９％；
　　　　Ｆ　９．８１％；Ｓ　８．３４％．

実施例３３：２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］シクロヘキシル］－１，４－ジフルオロベンゼン



6－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－6－（2，5－ジフルオロフェニル）－1－ヘキサノール（200mg，0．514mmol）をトルエン（20ml）に溶解し、シアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（500mg，2．07mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、4日間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサン／塩化メチレンにて洗浄し、標記化合物（97mg，51％）を白色粉末として得た。

融点：137－139℃．

IR（ATR）ν：cm^{-1}．2933，2862，1495，1309，1144，1082，885，814，750，619，559，464 cm^{-1}．

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：1．10－1．45（3H，m），1．61（1H，dm，J＝12．0Hz），1．81（2H，br d，J＝13．4Hz），2．09（2H，br t，J＝13．0Hz），2．55－2．95（2H，m），6．84（1H，ddd，J＝12．2，9．0，4．9Hz）7．00－7．11（2H，m），7．36（2H，s），7．36（2H，s）．

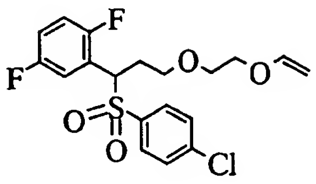
MS（m／z）：388，390（$M^{+}+NH_4$）．

元素分析値：$C_{18}H_{17}ClF_2O_3S$として

理論値：C 58．30％；H 4．62％；Cl 9．56％；
F 10．25％；S 8．65％．

実測値：C 58．01％；H 4．49％；Cl 9．58％；
F 10．35％；S 8．82％．

実施例34：<u>2－［1－［(4－クロロフェニル）スルホニル］－3－（2－ビニルオキシエトキシ）プロピル］－1，4－ジフルオロベンゼン</u>



実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（５２０mg，１．７２mmol）をトルエン（３０ml）に溶解し、２－（２－ビニルオキシエトキシ）エタノール（０．２７０ml，２．１０mmol）及びシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（５００mg，２．０７mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、２４時間加熱還流した。反応液を放冷後、２－（２－ビニルオキシエトキシ）エタノール（０．１７０ml，１．２５mmol）及びシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（３００mg，１．２４mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、１２時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝７：１）にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物（１４０mg，２０％）を白色粉末として得た。

融点：５５－５６℃.

IR（ATR）ν：２９２７，２８７７，１６２１，１４９６，１３２３，１１９８，１１４４，１０８４，１０１２，８２９，７５２，６３３，５４２，４６９cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ：２．２０－２．３５（１H，m），２．７０－２．８５（１H，m），３．２８（１H，td，J＝９．５，４．６Hz），３．４０－３．５０（１H，m），３．５４－３．６８（２H，m），３．７１（２H，t，J＝４．６Hz），３．９９（１H，dd，J＝６．７，２．１Hz），４．１４（１H，dd，J＝１４．３，２．１Hz），４．８１（１H，dd，J＝１０．９，４．０Hz），６．４１（１H，dd，J＝

14．3，6．7Hz），6．84（1H，td，J＝9．0，4．4Hz），6．94－7．04（1H，m），7．18－7．30（1H，m），7．39（2H，dm，J＝8．3Hz），7．56（2H，dm，J＝8．3Hz）．

MS（m／z）：417，419（M^++H）．

元素分析値：$C_{19}H_{19}ClF_2O_4S$として

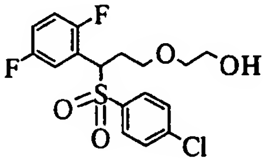
理論値：C　54．74％；H　4．59％；Cl　8．50％；

　　　　F　9．11％；S　7．69％．

実測値：C　54．54％；H　4．46％；Cl　8．46％；

　　　　F　9．02％；S　7．81％．

実施例35：2－〔3－〔(4－クロロフェニル）スルホニル〕－3－（2，5－ジフルオロフェニル）プロポキシ〕エタノール



2－〔1－〔（4－クロロフェニル）スルホニル〕－3－（2－ビニルオキシエトキシ）プロピル〕－1，4－ジフルオロベンゼン（123mg，0．295mmol）をメタノール（10ml）に溶解し、p－トルエンスルホン酸一水和物（2．0mg，0．011mmol）を加えた後、室温にて4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝50：1）にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物（80mg，70％）を白色粉末として得た。

融点：41－46℃．

IR（ATR）ν：3467，2943，1495，1315，1149，1086，1061，829，762，521cm^{-1}．

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：1．78－1．80（1H，m），2．22－2．36（1H，m），2．75－2．88（1H，m），3．20－

3．40（2H，m），3．42－3．52（1H，m），3．57－3．73（3H，m），4．81（1H，dd，J＝10．9，3．8Hz），6．84（1H，td，J＝9．0，4．4Hz），6．94－7．04（1H，m），7．22－7．30（1H，m），7．39（2H，dm，J＝8．4Hz），7．55（2H，dm，J＝8．4Hz）．

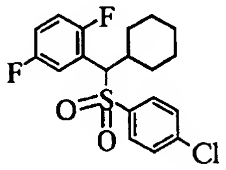
MS（m／z）：391，393（M^+＋H）．

元素分析値：$C_{17}H_{17}ClF_2O_4S$として

理論値：C　52．24％；H　4．38％；Cl　9．07％；
　　　　F　9．72％；S　8．20％．

実測値：C　52．12％；H　4．36％；Cl　9．11％；
　　　　F　9．86％；S　8．32％．

実施例36：2－［[（4－クロロフェニル）スルホニル]（シクロヘキシル）メチル］－1，4－ジフルオロベンゼン



実施例5で得られた2－［（4－クロロフェニル）スルホニルメチル］－1，4－ジフルオロベンゼン（240mg，0．793mmol）をトルエン（20ml）に溶解し、シクロヘキサノール（0．11ml，1．0mmol）及びシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（250mg，1．0mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、シクロヘキサノール（0．22ml，2．1mmol）及びシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（500mg，2．08mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝30：1）にて精製し、

白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物（１８８ｍｇ，６２％）を白色粉末として得た。

融点：１０７－１０９℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９２７，２８５８，１４９５，１２４０，１１３８，１０８０，８７４，８３１，７９６，７５０，７０８，６１５，５４８，５０７，４６９，４４４cm^{-1}.

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：０．９２－１．０８（１Ｈ，ｍ），１．０８－１．２２（１Ｈ，ｍ），１．２２－１．５０（３Ｈ，ｍ），１．６０－１．７５（３Ｈ，ｍ），１．７５－１．８８（１Ｈ，ｍ），２．３７（１Ｈ，ｂｒｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ），２．４８－２．６２（１Ｈ，ｍ），４．４４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），６．６８－６．８０（１Ｈ，ｍ），６．８６－６．９５（１Ｈ，ｍ），７．３０（２Ｈ，ｄｍ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．３８－７．５２（１Ｈ，ｍ），７．４９（２Ｈ，ｄｍ，Ｊ＝８．６Ｈｚ）．

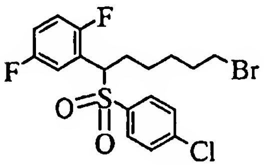
ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０２，４０４（$M^+ + NH_4$）．

元素分析値：$C_{19}H_{19}ClF_2O_2S$として

理論値：Ｃ　５９．２９％；Ｈ　４．９８％；Ｃｌ　９．２１％；
　　　　Ｆ　９．８７％；Ｓ　８．３３％．

実測値：Ｃ　５９．１１％；Ｈ　４．９３％；Ｃｌ　９．１８％；
　　　　Ｆ　９．８２％；Ｓ　８．４９％．

実施例３７：<u>２－［６－ブロモ－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］ヘキシル］－１，４－ジフルオロベンゼン</u>



６０％油性水素化ナトリウム（１５ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）に加え、さらに氷冷下にて実施例５で得られた２－［（４－

クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（１００ｍｇ，０．３３０ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温にて３０分間攪拌した後、１，５－ジブロモペンタン（０．１０ｍｌ，０．７４ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温にて３日間攪拌した後、氷冷下にて６０％油性水素化ナトリウム（１５ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１５分間攪拌した後、１，５－ジブロモペンタン（０．１０ｍｌ，０．７４ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温にて１４時間攪拌後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１）にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物（５１ｍｇ，３０％）を白色粉末として得た。

融点：７７－７９℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９３７，１４９５，１１４７，１０８４，１０１４，８９３，８３３，７９５，７５２，７０８，６２７，５５９，５３６，４６５ cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．２０－１．３５（２Ｈ，m），１．３７－１．５５（２Ｈ，m），１．７４－１．８８（２Ｈ，m），２．０５－２．２０（１Ｈ，m），２．４０－２．５３（１Ｈ，m），３．３４（２Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝６．６，１．３Ｈｚ），４．５１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．７Ｈｚ），６．８３（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝９．０，４．６Ｈｚ），６．９４－７．０４（１Ｈ，m），７．２０－７．３０（１Ｈ，m），７．３８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），７．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：４６８，４７０（$M^{+}+NH_4$）．

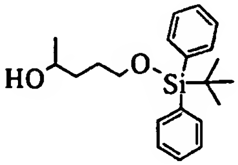
元素分析値：$C_{18}H_{18}BrClF_2O_2S$として

理論値：Ｃ　４７．８６％；Ｈ　４．０２％；Ｂｒ　１７．６９％；
　　　　Ｃｌ　７．８５％；Ｆ　８．４１％；Ｓ　７．１０％．

実測値：Ｃ　４７．８０％；Ｈ　３．８３％；Ｂｒ　１７．６７％；

Cl　7．86％；F　8．65％；S　7．25％．

参考例2：4－（t－ブチルジフェニルシリルオキシ）－1－メチル－1－ブタノール



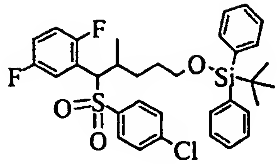
1，4－ペンタンジオール（10．0g，96．0mmol）及びイミダゾール（6．6g，96．9mmol）をN，N－ジメチルホルムアミド（200ml）に溶解し、氷冷下にてt－ブチルクロロジフェニルシラン（25．2ml，96．4mmol）を滴下した。滴下終了後、反応液を室温にて2日間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加えた後、水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）にて精製し、標記化合物（32．0g，97％）を無色油状物として得た。

IR（ATR）ν：3350，2929，2856，1427，1105，822，739，698，609，501cm^{-1}．

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：1．05（9H，s），1．19（3H，d，J＝6．3Hz），1．46－1．72（4H，m），2．02－2．08（1H，m），3．69（2H，t，J＝6．0Hz），3．78－3．90（1H，m），7．30－7．50（6H，m），7．62－7．88（4H，m）．

MS（m／z）：343（M^+＋H）．

実施例38：2－［5－（t－ブチルジフェニルシリルオキシ）－1－［(4－クロロフェニル）スルホニル］－2－メチルペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン（異性体38－A及び異性体38－B）



実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（０．９４g，３．１mmol）をトルエン（３０ml）に溶解し、４－（t－ブチルジフェニルシリルオキシ）－１－メチル－１－ブタノール（１．４０g，４．１mmol）及びシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（１．０g，４．１mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、２日間加熱還流した。反応液を放冷後、シアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（１．０g，４．１mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、３日間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝６０：１）にて精製し、標記異性体３８－A（低極性）（０．７１g，３７％）を無色油状物として、標記異性体３８－B（高極性）（０．４５g，２３％）を無色油状物として得た。

異性体３８－A

IR（ATR）ν：２９３１，２８５８，１４９５，１３２２，１１４９，１１０９，１０８８，１０１２，８２２，７５２，７００，６１３，５０３，４８８，４６９cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：１．０２（９H，s），１．０９（３H，d，J＝６．８Hz），１．２６－１．４２（１H，m），１．５０－１．８０（３H，m），２．７４－２．８６（１H，m），３．６４（２H，t，J＝５．７Hz），４．５１（１H，d，J＝５．６Hz），６．７８（１H，td，J＝９．１，４．６Hz），６．９０－７．００（１H，m），７．３０－７．４８（８H，m），７．５０－７．５８（３H，m），７．６０－７．７０（４H，m）．

MS（m／z）：６２７（M^+＋H）．

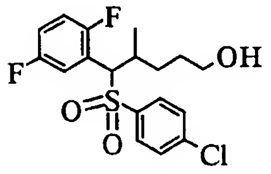
異性体３８－Ｂ

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９３１，２８５８，１４９５，１１４７，１１０７，１０８８，８２２，７５２，７２９，７００，６１３，５５９，５０３，４７１ cm^{-1}.

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：０．９４（９Ｈ，ｓ），１．００－１．２０（１Ｈ，ｍ），１．３７（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），１．４０－１．６４（３Ｈ，ｍ），２．６０－２．７４（１Ｈ，ｍ），３．４８－３．６０（２Ｈ，ｍ），４．４３（１Ｈ，ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），６．６９（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝９．０，４．４Ｈｚ），６．８４－６．９３（１Ｈ，ｍ），７．２４－７．４５（９Ｈ，ｍ），７．４８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．５２－７．６２（４Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：６２７（M^+＋Ｈ）．

実施例３９：5－［(４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）－４－メチル－１－ペンタノール



実施例３８で得られた２－［５－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－メチルペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（異性体３８－Ａ）（７１０ｍｇ，１．１３ｍｍｏｌ）を塩化メチレン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下にてフッ化水素－ピリジン（０．６４ｍｌ）を滴下した。滴下終了後、反応液を室温にて１４時間攪拌した。反応液に飽和重曹水（２０ｍｌ）を加えた後、ジエチルエーテルにて抽出し、有機層を１Ｎ塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロ

マトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）にて精製し、無色油状物を得た。得られた無色油状物をヘキサンにて固体化し、標記化合物（２８３mg，６４％）を白色粉末として得た。

融点：８４－８６℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３３６７，２９３７，１４９６，１１３８，１０８４，１０５１，１０１２，８２９，７５４，７２９，７０８，６２１，５６１，５３２，４７１cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ：１．０７（３H，d，J＝６．８Hz），１．４０－１．８５（５H，m），２．７５－２．９０（１H，m），３．６４－３．７５（２H，m），４．５４（１H，d，J＝６．６Hz），６．７７（１H，td，J＝９．０，４．４Hz）６．９０－７．００（１H，m），７．３３（２H，d，J＝８．４Hz），７．４３－７．６０（１H，m），７．５１（２H，d，J＝８．４Hz）.

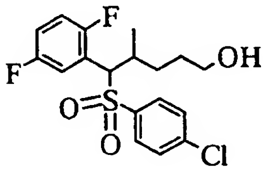
MS（m／z）：３８９，３９１（M^+＋H）.

元素分析値：$C_{18}H_{19}ClF_2O_3S$として

理論値：C　５５．６０％；H　４．９２％；Cl　９．１２％；
　　　　F　９．７７％；S　８．２５％.

実測値：C　５５．４２％；H　４．８３％；Cl　９．１０％；
　　　　F　９．８５％；S　８．３０％.

実施例４０：5－［(4－クロロフェニル）スルホニル］－5－（2，5－ジフルオロフェニル）－4－メチル－1－ペンタノール



実施例３８で得られた２－［５－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）－１

－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－メチルペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（異性体３８－B）（４５０mg，０．７１７mmｏｌ）を塩化メチレン（１０mｌ）に溶解し、氷冷下にてフッ化水素－ピリジン（０．４１mｌ）を滴下した。滴下終了後、反応液を室温にて１４時間撹拌した。反応液に飽和重曹水（２０mｌ）を加えた後、ジエチルエーテルにて抽出し、有機層を１N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）にて精製し、無色油状物を得た。得られた無色油状物をヘキサンにて固体化し、標記化合物（１９４mg，７０％）を白色粉末として得た。

融点：６７－６９℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３５３７，２９３３，２８６８，１４８１，１３０８，１２７９，１２４０，１１４４，１０７８，８２２，８０２，７５４，７１２，６６５，６１３，５４４，４６９ｃｍ$^{-1}$.

^{1}H－NMR（４００MHｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．０８－１．２２（1H，m)，１．２３（1H，ｔ，Ｊ＝５．２Hｚ)，１．３６（3H，ｄ，Ｊ＝６．８Hｚ)，１．４５－１．７０（3H，m)，２．６７－２．８０（1H，m)，３．５０－３．６５（2H，m)，４．４５（1H，ｄ，Ｊ＝８．３Hｚ)，６．７３（1H，ｔｄ，Ｊ＝９．０，４．６Hｚ）６．８８－６．９７（1H，m)，７．３１（2H，ｄ，Ｊ＝８．８Hｚ)，７．３４－７．４８（1H，m)，７．４９（2H，ｄ，Ｊ＝８．８Hｚ).

ＭＳ（m／ｚ）：３８９，３９１（M^{+}＋H）.

元素分析値：$C_{18}H_{19}ClF_2O_3S$として

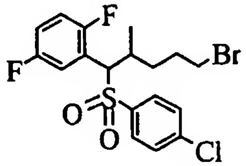
理論値：Ｃ　５５．６０％；Ｈ　４．９２％；Ｃｌ　９．１２％；

Ｆ　９．７７％；Ｓ　８．２５％.

実測値：Ｃ　５５．４８％；Ｈ　４．８４％；Ｃｌ　９．０１％；

F 9.76%；S 8.32%.

実施例41：2－［5－ブロモ－1－［(4－クロロフェニル)スルホニル］－2－メチルペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン



実施例39で得られた5－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－5－（2，5－ジフルオロフェニル）－4－メチル－1－ペンタノール（290mg，0.746mmol）及び四臭化炭素（290mg，0.874mmol）を塩化メチレン（8ml）に溶解し、氷冷にて攪拌下、トリフェニルホスフィン（230mg，0.877mmol）を塩化メチレン（2ml）に溶解した溶液を滴下した。滴下終了後、反応液を室温にて3日間攪拌した。反応液に四臭化炭素（290mg，0.874mmol）及びトリフェニルホスフィン（230mg，0.877mmol）を氷冷下にて加え、反応液を室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝15：1）にて精製し、標記化合物（331mg，98%）を無色油状物として得た。

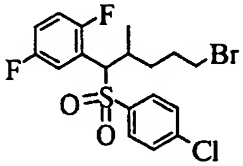
IR (ATR) ν：2966，1495，1321，1238，1147，1088，1012，789，752，729，712，613，559，536，471cm^{-1}.

^{1}H－NMR (400MHz，CDCl$_3$) δ：1.07 (3H，d，J＝6.8Hz)，1.46－1.60 (1H，m)，1.77－2.11 (3H，m)，2.74－2.90 (1H，m)，3.41 (2H，t，J＝6.7Hz)，4.49 (1H，d，J＝6.6Hz)，6.78 (1H，td，J＝9.1，4.6Hz)，6.90－7.00 (1H，m)，7.33 (2H，d，J＝

8．7Hz)，7．45－7．60 (1H, m)，7．52 (2H, d, J＝8．7Hz)．

MS (m／z)：451，453 (M^{+}＋H)．

実施例42：2－〔5－ブロモ－1－〔(4－クロロフェニル) スルホニル〕－2－メチルペンチル〕－1，4－ジフルオロベンゼン



実施例40で得られた5－［(4－クロロフェニル) スルホニル］－5－(2，5－ジフルオロフェニル)－4－メチル－1－ペンタノール (170mg，0．437mmol) 及び四臭化炭素 (170mg，0．648mmol) を塩化メチレン (8ml) に溶解し、氷冷にて攪拌下、トリフェニルホスフィン (135mg，0．515mmol) を加え、反応液を室温にて14時間攪拌した。反応液に四臭化炭素 (170mg，0．437mmol) 及びトリフェニルホスフィン (135mg，0．515mmol) を氷冷下にて加え、反応液を室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝10：1) にて精製し、標記化合物 (192mg，97％) を無色油状物として得た。

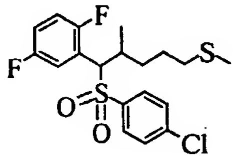
IR (ATR) ν：3091，2966，1496，1296，1246，1142，1080，889，839，754，710，627，553，513，471cm^{-1}．

^{1}H－NMR (400MHz，$CDCl_3$) δ：1．18－1．31 (1H, m)，1．37 (3H, d, J＝6．8Hz)，1．50－1．70 (1H, m)，1．78－1．92 (2H, m)，2．62－2．80 (1H, m)，3．20－3．40 (2H, m)，4．44 (1H, d, J＝8．5Hz)，6．73 (1H,

ｔｄ，Ｊ＝９．０，４．５Ｈｚ）６．８８－６．９８（１Ｈ，ｍ），７．３０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．３０－７．５０（１Ｈ，ｍ），７．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：４５１，４５３（M^+＋Ｈ）．

実施例４３：<u>２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－メチル－５－（メチルチオ）ペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（異性体４３－Ａ及び異性体４３－Ｂ）</u>



実施例４１で得られた２－［５－ブロモ－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－メチルペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（３２５ｍｇ，０．７１９ｍｍｏｌ）及び実施例４２で得られた２－［５－ブロモ－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－メチルペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（１８５ｍｇ，０．４１０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２５ｍｌ）に溶解し、ナトリウム　チオメトキシド（１６０ｍｇ，２．２８ｍｍｏｌ）を氷冷下にて加えた。室温で１４時間撹拌後、氷冷下にて反応液にナトリウム　チオメトキシド（１９０ｍｇ，２．７１ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３０：１）にて精製し、標記異性体４３－Ａ（低極性）（１８５ｍｇ，３９％）を無色油状物として、標記異性体４３－Ｂ（高極性）（１８６ｍｇ，３９％）を無色油状物として得た。

異性体４３－Ａ

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９１６，１４９３，１３２１，１２３８，１１４６，１０８８，１０１２，７８９，７５２，７１２，６１３，５５９，５３６，４６９ｃm^{-1}．

^{1}H−NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：1．08（3H，d，J＝6．9Hz），1．40−1．54（1H，m），1．55−1．85（3H，m），2．10（3H，s），2．50（2H，t，J＝7．2Hz），2．75−2．90（1H，m），4．51（1H，d，J＝6．1Hz），6．78（1H，td，J＝9．1，4．4Hz），6．90−7．00（1H，m），7．33（2H，d，J＝8．6Hz），7．45−7．60（1H，m），7．52（2H，d，J＝8．6Hz）．

MS（m／z）：419，421（M$^+$+H）．

HRMS（FAB）：$C_{19}H_{22}ClF_2O_2S_2$（M$^+$+H）として

理論値：419．0718

実測値：419．0733

異性体43−B

IR（ATR）ν：2952，2920，1493，1308，1232，1176，1149，1090，827，750，629，590，557，532，472cm^{-1}．

^{1}H−NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：1．10−1．30（1H，m），1．37（3H，d，J＝6．6Hz），1．50−1．65（3H，m），2．03（3H，s），2．30−2．50（2H，m），2．64−2．78（1H，m），4．44（1H，d，J＝8．6Hz），6．73（1H，td，J＝9．0，4．5Hz），6．86−6．98（1H，m），7．30（2H，d，J＝8．6Hz），7．34−7．46（1H，m），7．48（2H，d，J＝8．6Hz）．

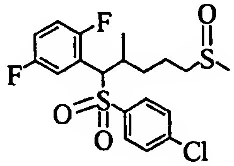
MS（m／z）：419，421（M$^+$+H）．

HRMS（FAB）：$C_{19}H_{22}ClF_2O_2S_2$（M$^+$+H）として

理論値：419．0718

実測値：419．0715

実施例４４：2－［1－［(4－クロロフェニル）スルホニル］－2－メチル－5－（メチルスルフィニル）ペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン



実施例４３で得られた２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－メチル－５－（メチルチオ）ペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（異性体４３－A）（１８０mg，０．４３０mmｏｌ）を塩化メチレン（１０mｌ）に溶解し、氷冷下にて３－クロロ過安息香酸（８９mg，０．５２mmｏｌ）を加えた後、室温にて１４時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝４０：１）にて精製し標記化合物（１７２mg，９２％）を無色油状物として得た。

ＩＲ（ATR）ν：２９２０，１４９５，１３１７，１２７９，１２３８，１１４６，１０８６，１０３６，８２９，７８９，７５２，７１２，６１５，５５９，４７１cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，CDCｌ$_3$）δ：１．００－１．１０（３H，m），１．５０－１．７５（１H，m），１．７８－２．１０（３H，m），２．６０（１．５H，s），２．６０（１．５H，s），２．６５－２．９０（３H，m），４．５０（１H，d，J＝７．６Hz），６．７７（１H，ｔｄ，J＝９．２，４．４Hz），６．９０－７．００（１H，m），７．３２（２H，d，J＝８．５Hz），７．４０－７．６０（１H，m），７．５０（２H，d，J＝８．５Hz）．

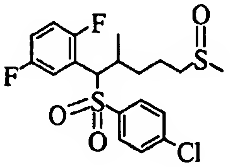
ＭＳ（m／z）：４３５，４３７（M$^+$＋H）．

ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）：$C_{19}H_{22}ClF_2O_3S_2$（M$^+$＋H）として

理論値：４３５．０６６７

実測値：４３５．０６５５

実施例４５：２－〔１－［(４－クロロフェニル）スルホニル］－２－メチル－５－（メチルスルフィニル）ペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例４３で得られた２－〔１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－メチル－５－（メチルチオ）ペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（異性体４３－B）（１７５mg，０．４１８mmol）を塩化メチレン（１０ml）に溶解し、氷冷下にて３－クロロ過安息香酸（８７mg，０．５０mmol）を加えた後、室温にて１４時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝４０：１）にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物（１１８mg，６５％）を白色粉末として得た。

融点：１０７－１１２℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０８７，２９４３，１４９６，１３１５，１２４２，１１７８，１１４９，１０８８，１０２８，８２９，７３１，６２３，５８４，５３８，４５７cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ：１．１５－１．４０（4H，m），１．４５－２．００（3H，m），２．５０－２．８５（3H，m），２．５４（3H，s），４．４６（1H，d，J＝８．１Hz），６．７８（1H，td，J＝９．０，４．７Hz），６．９０－７．００（1H，m），７．３２（2H，d，J＝８．４Hz），７．３５－７．５０（1H，m），７．４９（2H，d，J＝８．４Hz）.

MS（m／z）：４３５，４３７（M$^+$+H）.

元素分析値：$C_{19}H_{21}ClF_2O_3S_2$として

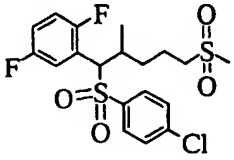
理論値：C　５２．４７％；H　４．８７％；Cl　８．１５％；

F　8．74%；S　14．74%.

実測値：C　52．44%；H　4．85%；Cl　8．17%；

F　8．79%；S　14．63%.

実施例46：2－［1－［(4－クロロフェニル）スルホニル］－2－メチル－5－（メチルスルホニル）ペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン



実施例44で得られた2－［1－［(4－クロロフェニル）スルホニル］－2－メチル－5－（メチルスルホニル）ペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン（76mg，0．18mmol）を塩化メチレン（5ml）に溶解し、氷冷下にて3－クロロ過安息香酸（36mg，0．21mmol）を加えた後、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝100：1）にて精製し、淡黄褐色油状物を得た。得られた淡黄褐色油状物をジエチルエーテル／塩化メチレンにて固体化し、標記化合物（61mg，77%）を白色粉末として得た。

融点：115－117℃.

IR（ATR）ν：3078，2937，1493，1311，1286，1230，1151，1136，1086，831，754，729，712，623，542，519，471，459cm^{-1}.

^{1}H－NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：1．03（3H，d，J＝7．1Hz），1．60－1．80（1H，m），1．85－2．20（3H，m），2．70－2．90（1H，m），2．94（3H，s），3．07（2H，t，J＝7．8Hz），4．49（1H，d，J＝7．8Hz），6．76（1H，td，J＝9．1，4．5Hz），6．90－7．00（1H，m），7．32（2H，d，J＝8．5Hz），7．35－7．60（1H，m），7．49

（2H，d，J＝8．5Hz）．

MS（m／z）：451，453（M^{+}+H）．

元素分析値：$C_{19}H_{21}ClF_{2}O_{4}S_{2}$として

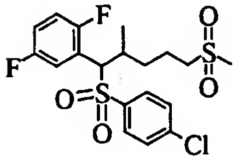
理論値：C　50．61％；H　4．96％；Cl　7．86％；

　　　　F　8．43％；S　14．22％．

実測値：C　50．57％；H　4．74％；Cl　7．85％；

　　　　F　8．58％；S　14．25％．

実施例47：<u>2－〔1－［(4－クロロフェニル) スルホニル］－2－メチル－5－(メチルスルホニル) ペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン</u>



実施例45で得られた2－〔1－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－2－メチル－5－（メチルスルフィニル）ペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン（66mg，0．15mmol）を塩化メチレン（5ml）に溶解し、氷冷下にて3－クロロ過安息香酸（32mg，0．19mmol）を加えた後、室温にて3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝100：1）にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテル／塩化メチレンにて洗浄し、標記化合物（52mg，76％）を白色粉末として得た。

融点：142－144℃．

IR（ATR）ν：3082，2937，1495，1317，1290，1234，1151，1130，1092，831，769，754，731，712，625，544，525，503，472，449，417cm^{-1}．

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_{3}$）δ：1．15－1．40（1H，m），1．32（3H，d，J＝6．6Hz），1．40－2．05（3H，m），

2．65－3．10（3H，m），2．88（3H，s），4．46（1H，d，J＝7．1Hz），6．77（1H，td，J＝9．1，4．6Hz），6．90－7．00（1H，m），7．32（2H，d，J＝8．4Hz），7．35－7．50（1H，m），7．49（2H，d，J＝8．4Hz）．

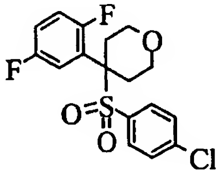
MS（m／z）：451，453（M^{+}+H）．

元素分析値：$C_{19}H_{21}ClF_{2}O_{4}S_{2}$として

理論値：C　50．61％；H　4．69％；Cl　7．86％；
　　　　F　8．43％；S　14．22％．

実測値：C　50．48％；H　4．59％；Cl　7．93％；
　　　　F　8．57％；S　14．09％．

実施例48：4－［(4－クロロフェニル）スルホニル］－4－（2，5－ジフルオロフェニル）テトラヒドロピラン



実施例5で得られた2－［（4－クロロフェニル）スルホニルメチル］－1，4－ジフルオロベンゼン（1．0g，3．30mmol）をテトラヒドロフラン（70ml）に溶解し、－78℃にてn－ブチルリチウムのヘキサン溶液（1．57M，5．3ml，8．3mmol）を滴下した。滴下終了後、反応液を－78℃にて10分間攪拌し、さらに氷冷下にて30分間攪拌した。反応液に－78℃にて2－ブロモエチルエーテル（0．55ml，3．9mmol）を滴下し、滴下終了後、14時間かけて室温に昇温した。反応液に水（2．0ml）を加えた後、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をジイソプロピルエーテル／塩化メチレンにて洗浄し、標記化合物（317mg，

２６％）を白色粉末として得た。

融点：１５７－１６０℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９６６，２８６２，１４９６，１３０９，１１８８，１１４９，１０８６，１０１２，８９９，８４１，８０８．７５０，７１０，６２９，５９２，５６９，５３６，５１５，４７１cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：２．４０－２．８０（4H，m），３．３２（2H，t，J＝１２．５Hz），４．０２（2H，dt，J＝１１．８，３．３Hz），６．８２－６．９５（1H，m），７．０５－７．１７（2H，m），７．３８（2H，s），７．３９（2H，s）.

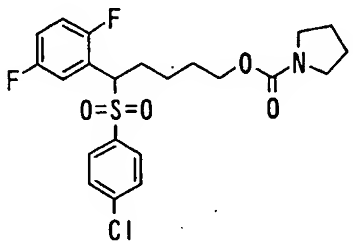
MS（m／z）：３７３，３７５（M^+＋H）.

元素分析値：$C_{17}H_{15}ClF_2O_3S$として

理論値：C　５４．７７％；H　４．０６％；Cl　９．５１％；
　　　　F　１０．１９％；S　８．６０％.

実測値：C　５４．５５％；H　４．００％；Cl　９．６９％；
　　　　F　１０．３３％；S　８．６４％.

実施例４９：５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）ペンチル＝１－ピロリジンカルボキシラート



実施例２９で得られた５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ペンタノール（３９０mg，１．０４mmol）の塩化メチレン（６ml）溶液にトリエチルアミン（１５２μl，１．０９mmol），およびクロル蟻酸4－ニトロフェニル（２２０mg，

１．０９mmｏｌ）を加え，室温で２４時間攪拌した。反応溶液を濃縮し，粗製の５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）ペンチル＝４－ニトロフェニル＝カルボナート（７５９mg）を得た。得られた粗製５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）ペンチル＝４－ニトロフェニル＝カルボナート（２６８mg）を塩化メチレン（４ｍｌ）に溶解し，トリエチルアミン（７６．７μｌ，０．５５１mmｏｌ）、およびピロリジン（４６．０μｌ，０．５５１mmｏｌ）を加えた後、室温で１５時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに溶解後、飽和炭酸水素カリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。次いで、乾燥（$MgSO_4$）後、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（４０％　酢酸エチル－ヘキサン）で精製し、標記化合物（１２８mg，７４％）を淡褐色油状物として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０８６，２９５４，２８７５，１６８９，１５８３，１４９６，１４２３，１３２１，１１７６，１１４７，１０８４，１０１２，８７４，７５２，５３６，４６７cm^{-1}.

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：１．２６－１．３８（２Ｈ，ｍ），１．５４－１．７３（２Ｈ，ｍ），１．７８－１．９０（４Ｈ，ｍ），２．０９－２．２０（１Ｈ，ｍ），２．４２－２．５２（１Ｈ，ｍ），３．１９－３．４０（４Ｈ，ｍ），３．９６－４．０５（２Ｈ，ｍ），４．５２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．７Ｈｚ），６．８３（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝９．１，４．４Ｈｚ），６．９４－７．０１（１Ｈ，ｍ），７．２１－７．２８（１Ｈ，ｍ），７．３８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．５２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ）．

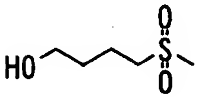
ＭＳ（ｍ／ｚ）４７２（M^{+}＋Ｈ）．

ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）：$C_{22}H_{24}ClF_2NO_4S$（M^{+}＋Ｈ）として

理論値：４７２．１１６１

分析値：４７２．１１２４

参考例３：４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール



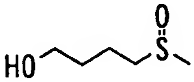
氷冷攪拌下、４－（メチルチオ）－１－ブタノール（１．０１g，８．４０mmol）の塩化メチレン（１００ml）溶液に３－クロロ過安息香酸（３．０４g，１７．６mmol）を加え、室温下２０時間攪拌した。反応終了を確認後、溶媒を減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテル、水を加え、水層を分離し、水層を減圧濃縮した。残渣に塩化メチレンを加え、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン（＝１：２０）溶出部より標記化合物（１．２１g，９５％）を淡黄色油状物として得た。

IR（ATR）ν：３４９４，２９３１，２８７７，１４５７，１４１３，１２８２，１１２２，１０５４，１０２９，９６６，８２７，７６５，５１８，４６２cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：１．５５－１．９１（３H，m），１．９１－２．１１（２H，m），２．９２（３H，s），３．０９（２H，t，J＝７．９Hz），３．７２（２H，t，J＝６．１Hz）．

MS（m／z）：１５３（M^+＋H）．

参考例４：４－（メチルスルフィニル）－１－ブタノール



氷冷攪拌下、４－（メチルチオ）－１－ブタノール（４６５mg，３．８７mmol）のテトラヒドロフラン（１５ml）、および水（３ml）の混合溶液に過ヨウ素酸ナトリウム（１．２４g，５．８０mmol）を加え、室温下

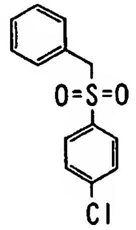
２１．５時間撹拌した。反応終了を確認後、反応溶液を塩化メチレンにて希釈し、セライトろ過に付した。ろ液を減圧濃縮後、塩化メチレンを加え、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン（＝１：１０）溶出部より標記化合物（１６０mg，３０％）を淡黄色油状物として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３３６９，２９３７，２８６７，１６５８，１４５２，１４１１，１０５４，１００６，９４１，６９４cm^{-1}.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４０－１．５５（１Ｈ，ｂｒ），１．６８－１．８３（２Ｈ，ｍ），１．９３－２．０８（２Ｈ，ｍ），２．９２（３Ｈ，ｓ），３．０９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），３．７２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：１３７（Ｍ$^{+}$＋Ｈ）．

実施例５０：<u>１－クロロ－４－（ベンジルスルホニル）ベンゼン</u>



４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（３０６ｍｇ，１．５４ｍｍｏｌ）およびベンジルブロミド（０．１８ｍｌ，１．５４ｍｍｏｌ）をｎ－ブタノール（１５ｍｌ）に加え、７０℃にて５時間撹拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝８：１）溶出部より標記化合物（２９９ｍｇ，７３％）を白色固体として得た。

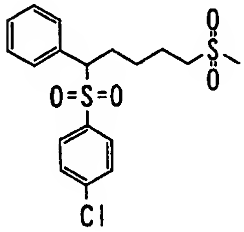
融点：１４７．５－１４８．５℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０６０，３０２９，２９９４，２９４２，１５８３，１５７１，１４９２，１４７５，１４５４，１３９６，１３１１，１２９４，１２７４，１１４７，１０８７，１０１４，９７７，９１７，８３１，７７３，７５７，６９６，６４２，５３２，４６２cm^{-1}.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．３１（２Ｈ，ｓ），７．２３－７．３８（４Ｈ，ｍ），７．３８－７．４６（２Ｈ，ｍ），７．４９－７．５８（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：２６７（Ｍ$^{+}$＋Ｈ）．

実施例５１：１－クロロ－４－（５－メチルスルホニル－１－フェニルペンチル）スルホニルベンゼン



１－クロロ－４－（ベンジルスルホニル）ベンゼン（９０ｍｇ，０．３３７ｍｍｏｌ）、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（６９ｍｇ，０．４５３ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（２３３ｍｇ，０．９６５ｍｍｏｌ）のトルエン（２０ｍｌ）溶液をアルゴン雰囲気下２１時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝２：１）溶出部より標記化合物（４４ｍｇ，３３％）を白色固体として得た。

融点：１５１－１５２℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９３７，２８６７，１５７７，１４６７，１３９６，１３１９，１２７０，１２０３，１１４７，１０８７，１０５８，１０１４，９６２，８４２，８０２，７５５，６９６，６３２，５６５，５３０，４７４，

４２０ｃｍ$^{-1}$.

^{1}H－NMR（４０.０MHｚ，CDCｌ$_3$）δ：１．３４－１．５２（２H，m），１．７９－１．９７（２H，m），２．１３－２．２８（２H，m），２．４５－２．５８（１H，m），２．８６（３H，ｓ），２．８９－３．００（２H，m），４．０１（１H，ｄｄ，J＝１１．２，３．９Hｚ），７．０８（１H，ｄ，J＝８．１Hｚ），７．２２－７．４７（８H，m）．

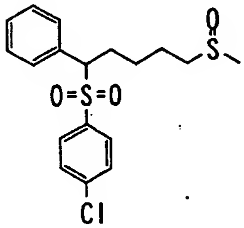
MS（m／ｚ）：４０１（M^{+}＋H）．

元素分析：$C_{18}H_{21}ClO_4S_2$として

理論値：C　５３．９２％；H　５．２８％；Cｌ　８．８４％；
　　　　S　１６．００％．

実測値：C　５３．９２％；H　５．２１％；Cｌ　９．０５％；
　　　　S　１５．８８％．

実施例５２：<u>１－クロロ－４－（５－メチルスルフィニル－１－フェニルペンチル）スルホニルベンゼン</u>



実施例５０で得られた４－クロロ－１－（ベンジルスルホニル）ベンゼン（１２２mg，０．４５７mmoｌ）、参考例４で得られた４－（メチルスルフィニル）－１－ブタノール（８１mg，０．５９５mmoｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（２２１mg，０．９１６mmoｌ）のトルエン（１５mｌ）溶液をアルゴン雰囲気下２日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン：メタノール（＝１００：１）溶出部より白色固体を得た。得られ

た白色固体をジエチルエーテルより再結晶し、標記化合物（２０ｍｇ，１１％）を白色針状晶として得た。

融点：９８．５－９９．５℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９３５，２８５６，１５７５，１４７３，１４５５，１３９２，１３０９，１２７６，１１４３，１０８１，１０１６，９４６，８２９，７９４，７５５，６９４，６２４，５６３，５２０，４６４cm^{-1}．

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：３２－１．５０（２Ｈ，ｍ），１．７０－１．９０（２Ｈ，ｍ），２．１５－２．２８（１Ｈ，ｍ），２．４５－２．７０（２Ｈ，ｍ），２．５２（３Ｈ，ｓ），４．０２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．８Ｈｚ），７．０５－７．１２（１Ｈ，ｍ），７．２０－７．４７（８Ｈ，ｍ）．

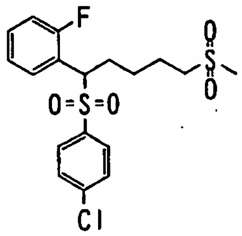
ＭＳ（ｍ／ｚ）：３８５（M^{+}＋Ｈ）．

元素分析：$C_{18}H_{21}ClO_3S_2$として

理論値：Ｃ　５６．１６％；Ｈ　５．５０％；Ｃｌ　９．２１％；
　　　　Ｓ　１６．６６％．

実測値：Ｃ　５６．０３％；Ｈ　５．３７％；Ｃｌ　９．２９％；
　　　　Ｓ　１６．６９％．

実施例５３：1－［1－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－5－（メチルスルホニル）ペンチル］－2－フルオロベンゼン



４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（２０３ｍｇ，１．０２ｍｍｏｌ）および２－フルオロベンジルブロミド（１２４μＬ，１．０２ｍｍｏｌ）をｎ－ブタノール（５ｍｌ）に加え、７０℃にて５時間攪拌した。室

温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に塩化メチレンを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルにて洗浄し白色粉末（１１１mg）を得た。

次いで、得られた白色粉末（３５mg）、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（３８mg，０．２５０mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（６０mg，０．２４６mmol）のトルエン（１０ml）溶液をアルゴン雰囲気下１７．５時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：１）溶出部より標記化合物を白色固体（４６mg）として得た。

融点：１６７－１６８℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９４８，２８６７，１６１４，１５７９，１４８８，１４５５，１３９６，１３１９，１２９０，１２６８，１２３０，１１９９，１１４９，１１２６，１０８５，１０１４，９６２，８２９，７９２，７６７，７５２，７１３，６２８，５７２，５３２，４９５，４５８，４３０cm^{-1}.

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：１．３８－１．５２（２Ｈ，m），１．８０－１．９８（２Ｈ，m），２．１６－２．２９（１Ｈ，m），２．４８－２．６０（１Ｈ，m），２．８７（３Ｈ，s），２．９６（２Ｈ，t，Ｊ＝７．９Ｈｚ），４．５５（１Ｈ，dd，Ｊ＝１１．０，４．２Ｈｚ），６．８５（１Ｈ，td，Ｊ＝９．１，１．１Ｈｚ），７．１７－７．３９（４Ｈ，m），７．４３－７．５８（３Ｈ，m）．

ＭＳ（m／z）：４１９（M^+＋Ｈ）．

元素分析$C_{18}H_{20}ClFO_4S_2$として

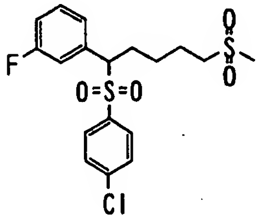
理論値：Ｃ　５１．６１％；Ｈ　４．８１％；Ｃｌ　８．４６％；

Ｆ　４．５３％；Ｓ　１５．３１％.

実測値：Ｃ　５１．６５％；Ｈ　４．７４％；Ｃｌ　８．３３％；

Ｆ　４．５０％；Ｓ　１５．２０％.

実施例５４：１－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］－３－フルオロベンゼン



４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（２１６mg，１．０９mmol）および３－フルオロベンジルブロミド（１３６μL，１．０９mmol）をn－ブタノール（５ml）に加え、７０℃にて５時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に塩化メチレンを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルにて洗浄し白色粉末（２０８mg）を得た。

次いで、得られた白色粉末（５９mg）、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（６５mg，０．４２７mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（１００mg，０．４１４mmol）のトルエン（１０ml）溶液をアルゴン雰囲気下２９．５時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝２：３）溶出部より標記化合物を白色固体（７１mg）として得た。

融点：１１６－１１７℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９４２，２８７５，１５９０，１４６９，１３９４，１３１７，１２９５，１２７０，１２４１，１２０１，１１４５，１０８３，１０１２，９６４，８７５，８４０，７９８，７６９，７５２，７０５，６８６，６３４，５９２，５４１，５３０，５１２，４９１，４６４cm^{-1}.

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：１．３４－１．５２（２Ｈ，

m)，1．78－1．99（2H，m），2．09－2．22（1H，m），2．41－2．56（1H，m），2．81－3．03（2H，m），2．88（3H，s），4．01（1H，dd，J＝11．2，3．9Hz），6．83（1H，d，J＝7．6Hz），6．90（1H，d，J＝9．3Hz），7．03（1H，td，J＝8．1，2．2Hz），7．23（1H，td，J＝7．9，6．0Hz），7．32－7．50（4H，m）．

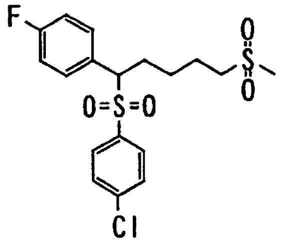
MS（m／z）：419（M^{+}＋H）．

元素分析値：$C_{18}H_{20}ClFO_{4}S_{2}$として

理論値：C　51．61％；H　4．81％；Cl　8．31％；
　　　　F　4．53％；S　15．31％．

実測値：C　51．68％；H　4．72％；Cl　8．31％；
　　　　F　4．52％；S　15．30％．

実施例55：1－〔1－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－5－（メチルスルホニル）ペンチル〕－4－フルオロベンゼン



4－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（183mg，0．921mmol）および4－フルオロベンジルブロミド（112μL，0．921mmol）をn－ブタノール（5ml）に加え、70℃にて6時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルにて洗浄し白色粉末（150mg）を得た。

次いで、得られた白色粉末（57mg）、参考例3で得られた4－（メチルス

ルホニル）－１－ブタノール（６２ｍｇ，０．４０７ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（９７ｍｇ，０．４００ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍｌ）溶液をアルゴン雰囲気下１７時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝２：３）溶出部より標記化合物を白色固体（５８ｍｇ）として得た。

融点：１４１－１４２．５℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９３７，２８６５，１６０６，１５７７，１５０８，１４６７，１３９４，１３１７，１２９２，１２７０，１２３６，１１４７，１１２６，１０８５，１０１４，９６２，８３８，８２５，７５５，７２１，６２６，５７４，５５３，５１４，４８２，４５５cm^{-1}.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：１．３５－１．５０（２Ｈ，ｍ），１．８０－１．９７（２Ｈ，ｍ），２．０９－２．２１（１Ｈ，ｍ），２．４３－２．５６（１Ｈ，ｍ），２．８８（３Ｈ，ｓ），２．９０－３．００（２Ｈ，ｍ），４．０１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，３．９Ｈｚ），６．９７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．０３－７．１１（２Ｈ，ｍ），７．３６－７．４８（４Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：４１９（M^{+}＋Ｈ）．

元素分析値：$C_{18}H_{20}ClFO_4S_2$として

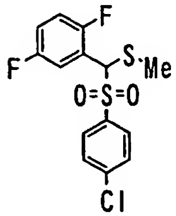
理論値：Ｃ　５１．６１％；Ｈ　４．７４％；Ｃｌ　８．４６％；

　　　　Ｆ　４．５３％；Ｓ　１５．３１％．

実測値：Ｃ　５１．７４％；Ｈ　４．７４％；Ｃｌ　８．２８％；

　　　　Ｆ　４．５３％；Ｓ　１５．３６％：

実施例５６：2－［１－［(４－クロロフェニル）スルホニル］－１－メチルチオ］メチル－１，４－ジフルオロベンゼン



窒素雰囲気下、水素化ナトリウム（１２ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）のN，N－ジメチルホルムアミド懸濁液（２．０ｍｌ）に、室温にて実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（８２．８ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を加え１０分間攪拌した。この溶液に、メチル　メタンチオスルホネート（２８．１ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を加え、さらに３０分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液（１０ｍｌ）を加え、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：ジエチルエーテル＝４：１）にて精製し、標記化合物（３６ｍｇ，３８％）を白色固体として得た。

融点：１２８－１２９℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：１４８９，１３１５，１２３４，１１４７，１０７８，８２９ｃｍ$^{-1}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：２．４７（３Ｈ，ｓ），５．２２（１Ｈ，ｓ），６．８８（１Ｈ，ｍ），６．９７（１Ｈ，ｍ），７．１３（１Ｈ，ｍ），７．４１（２Ｈ，ｍ），７．６０（２Ｈ，ｍ）．

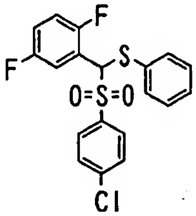
ＭＳ（ｍ／ｚ）：１７３（M^+-SO_2Ar）．

元素分析値：$C_{14}H_{11}ClF_2O_2S_2$として

理論値：Ｃ　４８．２１％；Ｈ　３．１８％；Ｓ　１８．３９％；
　　　　Ｃｌ　１０．１６％；Ｆ　１０．８９％.

実測値：Ｃ　４８．４１％；Ｈ　３．２８％；Ｓ　１７．８８％；
　　　　Ｃｌ　１０．４１％；Ｆ　１０．５７％.

実施例５７：2－［1－［(4－クロロフェニル) スルホニル]－1－フェニルチオ] メチル－1，4－ジフルオロベンゼン



実施例５６の方法と同様の手法により、フェニル　フェニルチオスルホネートを用いて標記化合物を合成した。

融点：８４－８５℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：１４９２，１３１９，１１４９，１０８６，８２５cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ：５．５３（1H，s），６．９１（1H，m），７．０１（1H，m），７．２３－７．３１（4H，m），７．３５－７．４０（4H，m），７．６５（2H，m）７．６５（2H，m），７．４０－７．３５（4H，m），７．３１－７．２３（4H，m），７．０１（1H，m），６．９１（1H，m），５．５３（1H，s）．

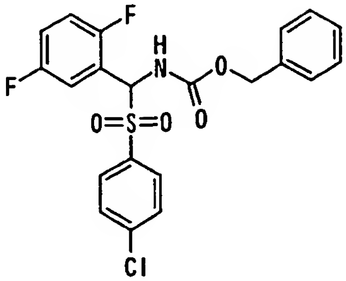
ＭＳ（m／z）：２３５（M^+－SO_2Ａｒ）．

元素分析値：$C_{19}H_{13}ClF_2O_2S_2$として

計算値：Ｃ　５５．５４％；Ｈ　３．１９％；Ｓ　１５．６１％；
　　　　Ｃｌ　８．６３％；Ｆ　９．２５％．

実測値：Ｃ　５５．５０％；Ｈ　３．１８％；Ｓ　１５．５１％；
　　　　Ｃｌ　８．４０％；Ｆ　９．０３％．

実施例５８：［(4－クロロフェニル) スルホニル－（2，5－ジフルオロフェニル) メチル] カルバミン酸ベンジル



カルバミン酸ベンジル（１５１mg，１．０mmol）のテトラヒドロフラン溶液（０．４ml）に、水（１．０ml）、クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（１９９mg，１．０mmol）、２，５－ジフルオロベンズアルデヒド（１４２mg，１．０mmol）、蟻酸（０．２４ml）を加え、反応液を１９時間、室温にて撹拌した。白色沈殿が生じた反応液にジエチルエーテル及び水を加え、沈殿を濾取、さらにジエチルエーテルにて充分洗浄し、標記化合物（２５１mg，５１％）を得た。

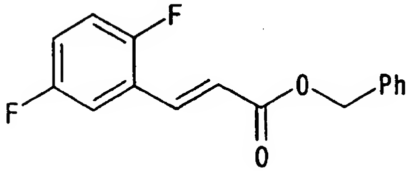
融点：１８３－１８４℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：１７２６，１５１８，１４９５，１３１９，１２３０，１１４７，８３１cm^{-1}.

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ：４．９１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），４．９７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ），６．２５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ），７．２－７．４５（７Ｈ，ｍ），７．７０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．７１（１Ｈ，ｍ），７．７８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），９．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：２７５（M^{+}－SO_2Ａｒ）．

参考例５：<u>２，５－ジフルオロフェニルアクリル酸ベンジル</u>



２，５－ジフルオロフェニルアクリル酸（１８４mg、１mmol）、ベンジルア

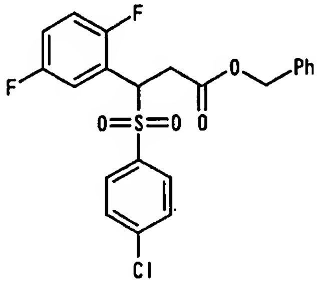
ルコール（１０４ml、１mmｏｌ）、N，N－ジメチルアミノピリジン（３６mg、０．３mmｏｌ）の塩化メチレン溶液（１０mｌ）に、窒素雰囲気下室温にてジシクロヘキシルカルボジイミド（２０６mg，１．０mmｏｌ）を加えて１７時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を１０mｌのヘキサン－ジエチルエーテル（４：１）を加え、生じた沈殿をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）で精製して、標記化合物（２４２mg，８８％）を得た。

融点：４５－４６℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：１７１２，１６４１，１３０５，１１６７，６９２cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，CDCｌ$_3$）δ：５．２４（s，２H），６．５４（d，１H，J＝１６．４Hz），７．０３（m，２H），７．１８（m，１H），７．３７（m，５H），７．７７（d，１H，J＝１６．４Hz）．

実施例５９：<u>３－（４－クロロフェニルスルホニル）－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピオン酸ベンジル</u>



２，５－ジフルオロフェニルアクリル酸ベンジル（１０８mg、０．３９mmｏｌ）と４－クロロベンゼンチオール（５７mg、０．３９mmｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０mｌ）溶液に、窒素雰囲気下室温にてｎ－ブチルリチウムのヘキサン溶液（１．５７M、０．０５mｌ）を加え、１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：ジエチルエーテル（＝１０：１）溶出部を減圧濃縮した。

次いで、得られた残渣をメタノール（１０ｍｌ）に溶解し、水（１．０ｍｌ）、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物（５．０ｍｇ）、３０％過酸化水素水（２ｍｌ）を室温下加えて４８時間撹拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍｌ）で希釈した後に、水と飽和食塩水でよく洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝８：１）で精製して標記化合物（３３ｍｇ，１９％）を得た。

融点：１２７－１２８℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：１７３４，１４９８，１３１７，１２１１，１１７０，１１４９，７４８cm^{-1}．

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：３．１２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０．４，１６．８Ｈｚ），３．４８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．４，１６．８Ｈｚ），４．９８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ），５．０２（ｍ，１Ｈ），５．０３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ），６．７９（ｍ，１Ｈ），６．８１（ｍ，１Ｈ），７．１－７．２（ｍ，３Ｈ），７．２３（ｍ，３Ｈ），７．３８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．５２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ）．

元素分析値：$C_{22}H_{17}ClF_2O_4S$・０．５H_2Oとして

計算値：Ｃ　５７．４６％；Ｈ　３．９１％；Ｓ　６．９７％；

　　　　Ｃｌ　７．７０％；Ｆ　８．２６％．

実測値　Ｃ　５７．６０％；Ｈ　３．８９％；Ｓ　７．０２％；

　　　　Ｃｌ　７．８３％；Ｆ　８．３１％．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：４５０（M^+）．

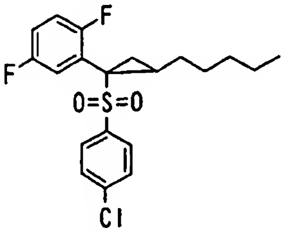
ＨＲＭＳ（ＥＩ）：$C_{22}H_{17}ClF_2O_4S$（M^+）として

理論値：４５０．０５０４

実測値：４５０．０４９６

実施例６０：２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－ペンチル

シクロプロピル]－1，4－ジフルオロベンゼン



実施例22で得られた1－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－1－（2，5－ジフルオロフェニル）－3－オクタノールの異性体混合物（91．0mg，0．218mmol）の塩化メチレン（4ml）溶液に、窒素雰囲気下0℃においてトリエチルアミン（36．4μl，0．262mmol）、およびメタンスルホニル＝クロリド（18．6μl，0．240mmol）を加えた後、0℃で2時間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈後、水、および飽和食塩水で洗浄、乾燥（$MgSO_4$）後、濃縮した。得られた残渣をショートシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝3：1）溶出部を減圧濃縮し無色油状物を得た。

次いで、得られた無色油状物をテトラヒドロフラン（4ml）に溶解後、アルゴン気流下、－78℃において、n－ブチルリチウム（1．57Mヘキサン溶液，0．127ml，0．200mmol）を加えた後、－78℃で3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、水、および飽和食塩水で順じ洗浄後、乾燥（$MgSO_4$）、濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（8％ 酢酸エチル－ヘキサン）で精製し標記化合物（48．1mg，66％）を無色油状物として得た.

IR（ATR）ν：2929，2925，2858，1585，1496，1317，1250，1176，1146，1090，1014，889，827，796，760，715，602，565，478cm^{-1}.

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：0．43－0．62（1H，

m)，0．83－0．95（3H，m），1．13－1．70（7．66H，m），1．82－1．93（0．33H，m），1．99（0．33H，dd，J＝9．8，5．4Hz），2．07（0．66H，dd，J＝9．8，5．9Hz），2．26－2．40（1H，m），6．74－6．84（1H，m），6．91（0．33H，td，J＝9．0，4．4Hz），6．98－7．05（1H，m），7．13（0．66H，ddd，J＝8．6，5．6，3．2Hz），7．35－7．50（4H，m）．

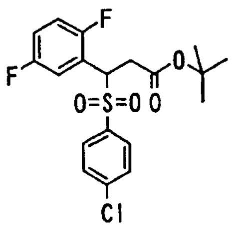
MS（m／z）399（M^{+}＋H）．

HRMS（FAB）：$C_{20}H_{22}ClF_{2}O_{2}S$（$M^{+}$＋H）として

理論値：399．0997

実測値：399．1006

実施例61：3－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－3－（2，5－ジフルオロフェニル）プロピオン酸t－ブチル



アルゴン雰囲気下、－78℃において、実施例5で得られた2－［（4－クロロフェニル）スルホニルメチル］－1，4－ジフルオロベンゼン（3．03g，10．0mmol）のジメトキシエタン溶液（50ml）にn－ブチルリチウム（1．57Mヘキサン溶液，7．01ml）を滴下後、反応溶液を室温まで昇温した。次いで、反応溶液を－78℃に冷却し、ブロモ酢酸t－ブチル（1．48ml，10．0mmol）を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合し、次いで、水、および飽和食塩水で洗浄した。乾燥（$MgSO_4$）後、溶媒を留去し、得られた残渣をショートシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エ

チル　3：1）に付し、次いで得られた固体をヘキサンより再結晶し標記化合物（3．30g，79％）を無色固体として得た。

融点：140．5－142．0℃.

IR（ATR）ν：3074，2983，1722，1585，1496，1427，1396，1369，1275，1257，1215，1142，1086，955，835，781，750，712，665，606，559，467 cm^{-1}.

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：1．28（9H，s），3．00（1H，dd，J＝16．4，10．7Hz），3．37（1H，dd，J＝16．4，4．4Hz），5．00（1H，dd，J＝10．7，4．4Hz），6．85（1H，td，J＝9．0，4．6Hz），6．96－7．03（1H，m），7．19（1H，ddd，J＝8．8，5．6，3．2Hz），7．41（2H，d，J＝8．3Hz），7．50（2H，d，J＝8．3Hz）.

MS（m／z）：417（M^{+}+H）.

HRMS（FAB）：$C_{19}H_{19}ClF_2O_4S$（M^{+}+H）として

理論値：416．0661

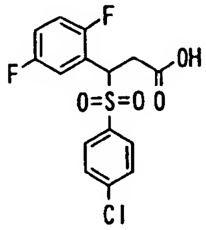
実測値：416．0690

元素分析値：$C_{19}H_{19}ClF_2O_4S$として

理論値：C　54．74％；H　4．59％；Cl　8．50％；
　　　　F　9．11％；S　7．69％.

実測値：C　54．67％；H　4．55％；Cl　8．54％；
　　　　F　9．17％；S　7．80％.

実施例62：<u>3－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－3－（2，5－ジフルオロフェニル）プロピオン酸</u>



0℃において、3－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－3－（2，5－ジフルオロフェニル）プロピオン酸ｔ－ブチル（3．10ｇ，7．43ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（30ｍｌ）溶液にトリフルオロ酢酸（10ｍｌ）を加えた後、室温で2時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣にトルエンを加えた後、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルーヘキサンより再結晶し、標記化合物（2．29ｇ，85％）を無色針状結晶として得た。

融点：152．0－153．0℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：2956，1707，1576，1496，1427，1396，1321，1255，1217，1115，1086，1012，914，893，829，795，756，708，619，536，459 cm^{-1}.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（400ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：3．13（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝17．1，10．4Ｈｚ），3．53（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝17．1，4．6Ｈｚ），5．02（1Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝10．4，4．6Ｈｚ），6．85（1Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝9．0，4．6Ｈｚ），6．96－7．03（1Ｈ，ｍ），7．18（1Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝8．5，5．4，3．2Ｈｚ），7．41（2Ｈ，ｄ，Ｊ＝8．8Ｈｚ），7．55（2Ｈ，ｄ，Ｊ＝8．8Ｈｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：360（M^+）．

ＨＲＭＳ（ＥＩ）：$C_{15}H_{11}ClF_2O_4S$（M^+）として

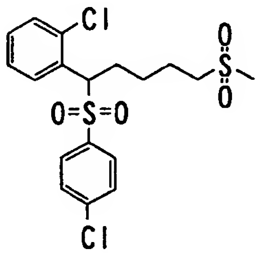
理論値：360．0035

実測値：360．0026

元素分析値：　$C_{15}H_{11}ClF_2O_4S$として

理論値：C　49．94％；H　3．07％；Cl　9．83％；
　　　　F　10．53％；S　8．89％．
実測値：C　49．74％；H　2．99％；Cl　9．88％；
　　　　F　10．63％；S　8．98％．

実施例63：1－クロロ－2－［1－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－5－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン



4－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（205mg，1．03mmol）および2－クロロベンジルブロミド（134μl，1．03mmol）をジメトキシエタン（5ml）に加え、70℃にて6時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄し白色粉末（231mg）を得た。

次いで、得られた白色粉末（92mg）、参考例3で得られた4－（メチルスルホニル）－1－ブタノール（96mg，0．631mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（148mg，0．614mmol）のトルエン（10ml）溶液をアルゴン雰囲気下20時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝1：1）溶出部より標記化合物（74mg）を無色油状物として得た。

IR（ATR）ν：2931，2873，1573，1475，1442，1394，1313，1276，1133，1083，1033，1012，

962, 908, 829, 794, 748, 713, 684, 626, 568, 518, 464cm^{-1}.

^{1}H−NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：1. 33−1. 52 (2H, m), 1. 79−1. 98 (2H, m), 2. 15−2. 30 (1H, m), 2. 50−2. 60 (1H, m), 2. 86 (3H, s), 2. 94 (2H, t, J=7. 9Hz), 4. 86 (1H, dd, J=11. 0, 3. 9Hz), 7. 17−7. 29 (3H, m), 7. 29−7. 38 (2H, m), 7. 41−7. 50 (2H, m), 7. 67 (1H, d, J=7. 8Hz).

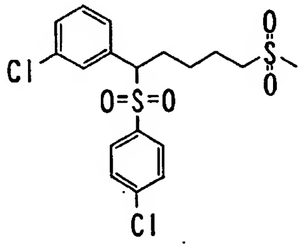
MS (m／z)：435 (M^++H).

HRMS (FAB)：$C_{18}H_{21}O_4Cl_2S_2$ (M^++H) として

理論値：435. 0258

実測値：435. 0264

実施例64：1−クロロ−3−［1−［(4−クロロフェニル) スルホニル］−5−(メチルスルホニル) ペンチル］ベンゼン



4−クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (219mg, 1. 10mmol) および3−クロロベンジルブロミド (142μl, 1. 03mmol) をジメトキシエタン (5ml) に加え、70℃にて6時間撹拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄し白色粉末 (304mg) を得た。

次いで、得られた白色粉末 (92mg)、参考例3で得られた4−(メチルス

ルホニル）－１－ブタノール（９６mg，０．６３１mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（１４８mg，０．６１４mmol）のトルエン（１０ml）溶液をアルゴン雰囲気下２０時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝２：３）溶出部より標記化合物（５１mg）を無色油状物として得た。

IR（ATR）ν：３０８９，３０２３，１５７３，１４７５，１３９４，１２７８，１１９５，１１３９，１０８１，１０１２，９６２，８８５，８２９，８０４，７５０，６９４，６２６，５７８，５３０，４６２cm^{-1}．

^{1}H－NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ：１．３２－１．５０（２H，m），１．７９－１９７（２H，m），２．０９－２．２２（１H，m），２．４０－２．５２（１H，m），２．８８（３H，s），２．９０－３．００（２H，m），３．９８（１H，dd，J＝１１．２，３．９Hz），６．９６（１H，d，J＝７．６Hz），７．１０（１H，s），７．２０（１H，t，J＝７．６Hz），７．２８－７．３２（１H，m），７．３５－７．４７（４H，m）．

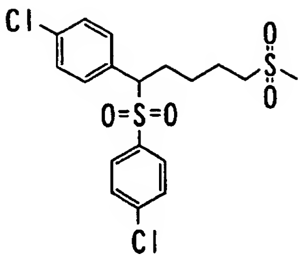
MS（m／z）：４３５（M$^+$＋H）．

HRMS（FAB）：$C_{18}H_{21}O_4Cl_2S_2$（M$^+$＋H）として

理論値：４３５．０２５８

実測値：４３５．０２４０

実施例６５：<u>１－クロロ－４－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン</u>



４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（２１１ｍｇ，１．０６ｍｍｏｌ）および４－クロロベンジルブロミド（２１８ｍｇ，１．０６ｍｍｏｌ）をジメトキシエタン（５ｍｌ）に加え、７０℃にて６時間撹拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄し白色粉末（２７４ｍｇ）を得た。

次いで、得られた白色粉末（６１ｍｇ）、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（６３ｍｇ，０．４１４ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（９７ｍｇ，０．４０３ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍｌ）溶液をアルゴン雰囲気下２０時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝２：３）溶出部より標記化合物（３７ｍｇ）を無色油状物として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９３１，２８７１，１５８１，１４９２，１４７５，１４１１，１３９４，１２７６，１１３９，１０８５，１０１２，９６２，９０８，８２７，７５２，７１３，６６１，６２０，５６６，５１８，４７０ cm^{-1}.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：１．３５－１．５１（２Ｈ，ｍ），１．７５－１．９８（２Ｈ，ｍ），２．０５－２．２５（１Ｈ，ｍ），２．４２－２．５５（１Ｈ，ｍ），２．８４－３．１０（２Ｈ，ｍ），２．８７（３Ｈ，ｓ），３．９９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，３．９Ｈｚ），６．９９

－7．10（2H，m），7．20－7．35（2H，m），7．35－7．55（4H，m）．

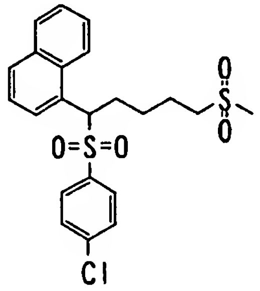
MS（m／z）：435（M^{+}＋H）．

HRMS（FAB）：$C_{18}H_{21}O_{4}Cl_{2}S_{2}$（$M^{+}$＋H）として

理論値：435．0258

実測値：435．0240

実施例66：1－［1－［(4－クロロフェニル）スルホニル］－5－（メチルスルホニル）ペンチル］ナフタレン



4－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（183mg，0．921mmol）および1－ブロモメチルナフタレン（204mg，0．921mmol）をジメトキシエタン（10ml）に加え、70℃にて6時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄し白色粉末（175mg）を得た。

次いで、得られた白色粉末（93mg）、参考例3で得られた4－（メチルスルホニル）－1－ブタノール（92mg，0．604mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（142mg，0．589mmol）のトルエン（10ml）溶液をアルゴン雰囲気下18時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝1：1）溶出部より標記化合物を白色固体（80mg）として得た。

IR (ATR) ν：2929, 2869, 1577, 1511, 1475, 1394, 1301, 1276, 1137, 1083, 1012, 962, 906, 863, 808, 763, 709, 640, 622, 574, 532, 457 cm^{-1}.

^{1}H−NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：1.35−1.55 (2H, m) 1.77−1.95 (2H, m), 2.29−2.46 (1H, m), 2.62−2.77 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.83−3.00 (2H, m), 5.07 (1H, dd, J=10.9, 4.0Hz), 7.10 (2H, d, J=8.3Hz), 7.22−7.48 (4H, m), 7.51 (1H, t, J=7.7Hz), 7.59 (1H, d, J=8.6Hz), 7.67 (1H, d, J=7.3Hz), 7.78 (1H, d, J=8.1Hz), 7.83 (1H, d, J=8.3Hz).

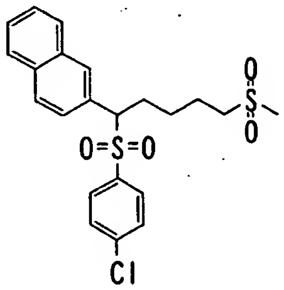
MS (m/z)：451 (M^++H).

HRMS (FAB)：$C_{22}H_{24}O_4ClS_2$ (M^++H) として

理論値：451.0805

実測値：451.0816

実施例67：<u>2−[1−[(4−クロロフェニル)スルホニル]−5−(メチルスルホニル)ペンチル]ナフタレン</u>



4−クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (211mg, 1.06mmol) および2−ブロモメチルナフタレン (235mg, 1.06mmol) をジメトキシエタン (5ml) に加え、70℃にて5時間攪拌した。

室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄し白色粉末（９０ｍｇ）を得た。

次いで、得られた白色粉末（６０ｍｇ）、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（５９ｍｇ，０．３８８ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（９１ｍｇ，０．３７９ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍｌ）溶液をアルゴン雰囲気下２１時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝２：３）溶出部より標記化合物を白色固体（６２ｍｇ）として得た。

融点：１４６．０－１４７．０℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９３１，２８６１，１５８１，１５０８，１４７３，１４５７，１３９２，１３５９，１３０９，１２７４，１１９１，１１４７，１１２６，１０８１，１０１０，９６８，９０２，８６９，８１９，７５２，７３４，７０３，６４６，６２４，５６６，５２２，４７２，４５３cm^{-1}.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：１．３４－１．５１（２Ｈ，ｍ），１．７８－１．９９（２Ｈ，ｍ），２．２５－２．４０（１Ｈ，ｍ），２．５０－２．６２（１Ｈ，ｍ），２．８４（３Ｈ，ｓ），２．８９－３．０３（２Ｈ，ｍ），４．１９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，３．９Ｈｚ），７．１８－７．３６（４Ｈ，ｍ），７．３９－７．６１（４Ｈ，ｍ），７．６９－７．９０（３Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：４５１（M^{+}＋Ｈ）．

元素分析：$C_{22}H_{23}ClO_4S_2$として

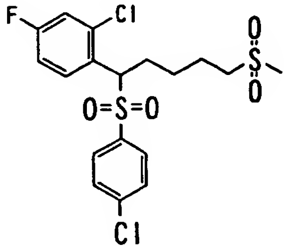
理論値：Ｃ　５８．５９％；Ｈ　５．１４％；Ｃｌ　７．８６％；

Ｓ　１４．２２％.

実測値：Ｃ　５８．４６％；Ｈ　５．０３％；Ｃｌ　７．９４％；

Ｓ　１４．３３％．

実施例６８：<u>２－クロロ－１－［１－［(４－クロロフェニル) スルホニル]－５－（メチルスルホニル）ペンチル］－４－フルオロベンゼン</u>



４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（１９７ｍｇ，０．９９２ｍｍｏｌ）および２－クロロ－４－フルオロベンジルブロミド（２２２ｍｇ，０．９９２ｍｍｏｌ）をジメトキシエタン（５ｍｌ）に加え、７０℃にて６時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄し白色粉末（２２５ｍｇ）を得た。

次いで、得られた白色粉末（６１ｍｇ）、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（５９ｍｇ，０．３９４ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（９３ｍｇ，０．３８４ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍｌ）溶液をアルゴン雰囲気下１５時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：１）溶出部より標記化合物を白色固体（３８ｍｇ）として得た。

融点：１２４．０－１２５．０℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９６９，２９３３，１６０４，１５７５，１４９２，１４７５，１４６１，１３９６，１３１５，１２７６，１２３０，１１３０，１０８５，１０４９，１０１４，９７３，９０２，８５０，８２３，７８２，７４８，６５９，６３０，５８８，５４９，５０１，４５７ｃｍ$^{-1}$．

^{1}H－NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：1．30－1．50（2H，m），1．79－1．98（2H，m），2．10－2．25（1H，m），2．48－2．60（1H，m），2．87（3H，s），2．95（2H，t，J＝7．7Hz），4．79（1H，dd，J＝11．1，4．0Hz），6．98（1H，dd，J＝8．3，2．7Hz），7．05－7．15（1H，m），7．38（2H，d，J＝8．3Hz），7．48（2H，d，J＝8．5Hz），7．60－7．70（1H，m）．

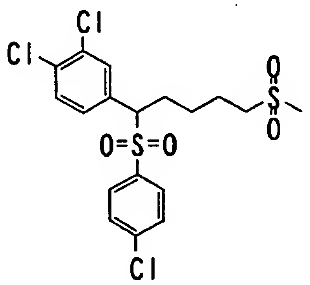
MS（m／z）：453（M$^+$＋H）．

元素分析：$C_{18}H_{19}Cl_2FO_4S_2$として

理論値：C　47．69％；H　4．22％；Cl　15．64％；
F　4．19％；S　14．55％．

実測値：C　47．44％；H　4．20％；Cl　15．37％；
F　4．07％；S　14．33％．

実施例69：1，2－ジクロロ－4－［1－［(4－クロロフェニル）スルホニル］－5－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン



4－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（208mg，1．05mmol）および3，4－ジクロロベンジルブロミド（251mg，1．05mmol）をジメトキシエタン（5ml）に加え、70℃にて6時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をヘキサンにて洗浄し白色粉末（270mg）を得た。

次いで、得られた白色粉末（６６ｍｇ）、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（６２ｍｇ，０．４０７ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（９６ｍｇ，０．３９７ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍｌ）溶液をアルゴン雰囲気下１５時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝２：３）溶出部より標記化合物を白色固体（７０ｍｇ）として得た。

融点：１４３．０－１４４．０℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９２９，２８６５，１５７３，１４５９，１３９２，１３６５，１３１７，１２９９，１２７６，１１８６，１１４５，１０７９，１０３１，１０１０，９７５，９００，８２３，７４８，７０９，６５５，６２６，５８８，５６３，５１８，４７４，４３９cm^{-1}．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：１．３２－１．４９（２Ｈ，ｍ），１．７９－１．９６（２Ｈ，ｍ），２．０５－２．１９（１Ｈ，ｍ），２．３９－２．５０（１Ｈ，ｍ），２．８８（３Ｈ，ｓ），２．９０－３．００（２Ｈ，ｍ）３．９７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．２，３．９Ｈｚ），６．９４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．２Ｈｚ），７．２１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），７．３６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．４３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：４６９（M^{+}＋Ｈ）．

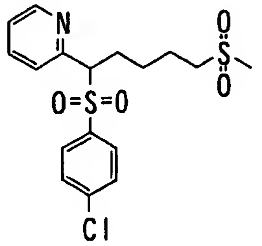
元素分析：$C_{18}H_{19}Cl_3O_4S_2$として

理論値：Ｃ　４６．０２％；Ｈ　４．０８％；Ｃｌ　２２．６４％；
　　　　Ｓ　１３．６５％．

実測値：Ｃ　４５．９２％；Ｈ　４．０６％；Ｃｌ　２２．３５％；
　　　　Ｓ　１３．５９％．

実施例７０：<u>２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（メチル</u>

スルホニル）ペンチル］ピリジン



４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（２００mg，１．０１mmol）、２－クロロメチルピリジン塩酸塩（１６６mg，１．０１mmol）および酢酸カリウム（１９８mg，２．０２mmol）をn－ブタノール（５ml）に加え、７０℃にて５時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝３：１）溶出部より白色固体（１２３mg）を得た。

次いで、得られた固体（４９mg）、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（５７mg，０．３７４mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（８８mg，０．３６６mmol）のトルエン（１０ml）溶液をアルゴン雰囲気下２日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン（＝１：５０）溶出部より標記化合物を白色固体（４０mg）として得た。

融点：１４０．０－１４１．０℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０１２，２９４８，１５８７，１４７１，１４３６，１３９２，１３２１，１２９０，１２６３，１１９７，１１４９，１０８９，１００６，９６０，８２５，７５０，７０３，６２４，５６５，５２８，４９９，４７４，４１０cm^{-1}.

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：１．３０－１．５２（２Ｈ，

m), 1. 79−1. 99 (2H, m), 2. 29−2. 49 (2H, m), 2. 86 (3H, s), 2. 93 (2H, t, J=6. 8Hz), 4. 33 (1H, dd, J=11. 0, 4. 2Hz), 7. 20−7. 30 (1H, m), 7. 32−7. 52 (5H, m), 7. 67−7. 78 (1H, m), 8. 40 (1H, d, J=4. 9Hz).

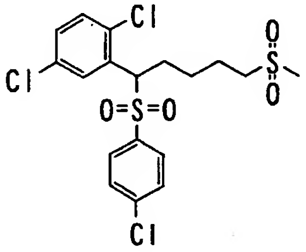
MS (m/z): 402 (M^{+}+H).

元素分析：$C_{17}H_{20}NClO_4S_2$として

理論値：C 50. 80%; H 5. 02%; N 3. 48%;
　　　　Cl 8. 82%; S 15. 96%.

実測値：C 50. 67%; H 4. 94%; N 3. 53%;
　　　　Cl 8. 72%; S 15. 90%.

実施例71：<u>1, 4−ジクロロ−2−［1−［(4−クロロフェニル)スルホニル］−5−(メチルスルホニル)ペンチル］ベンゼン</u>



4−クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム(38mg, 0. 192mmol)および2, 5−ジクロロベンジルブロミド(46mg, 0. 192mmol)をジメトキシエタン(5ml)に加え、70℃にて24時間撹拌した。室温まで冷却後、反応液をショートカラム(シリカゲル)に付し、ジエチルエーテル溶出部を減圧濃縮した。得られた残渣をトルエン(5ml)に溶解し、参考例3で得られた4−(メチルスルホニル)−1−ブタノール(58mg,

0．381mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（89mg，0．370mmol）を加え、アルゴン雰囲気下23時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝1：1）溶出部より標記化合物（32mg，35％）を無色油状物として得た。

IR（ATR）ν：2933，2869，1581，1465，1394，1313，1278，1191，1133，1083，1039，1012，962，887，821，752，713，630，588，532，464 cm^{-1}.

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：1．33－1．50（2H，m），1．80－1．96（2H，m），2．09－2．21（1H，m），2．48－2．59（1H，m），2．88（3H，s），2．90－2．99（2H，t，J＝11．0，4．2Hz），4．79（1H，dd，J＝11．0，4．2 Hz），7．15（1H，d，J＝8．6Hz），7．20－7．29（1H，m），7．34－7．40（2H，m），7．46－7．52（2H，m），7．63（1H，d，J＝2．5Hz）．

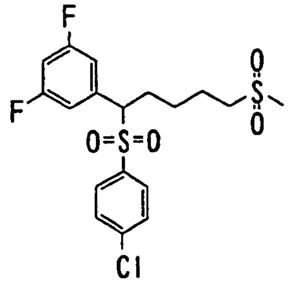
MS（m／z）：469，471（M^+＋H）．

HRMS（FAB）：$C_{18}H_{20}O_4Cl_3S_2$（M^+＋H）として

理論値：468．9869

実測値：468．9907

実施例72：<u>1－［1－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－5－（メチルスルホニル）ペンチル］－3，5－ジフルオロベンゼン</u>



４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（４９ｍｇ，０．２４７ｍｍｏｌ）および3，５－ジフルオロベンジルブロミド（３２μｌ，０．２４７ｍｍｏｌ）をジメトキシエタン（５ｍｌ）に加え、７０℃にて２４時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液をショートカラム（シリカゲル）に付し、ジエチルエーテル溶出部を減圧濃縮した。得られた残渣をトルエン（５ｍｌ）に溶解し、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（５８ｍｇ，０．３８１ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（８９ｍｇ，０．３７０ｍｍｏｌ）を加え、アルゴン雰囲気下２３時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：１）溶出部より標記化合物を白色固体（３９ｍｇ，３６％）として得た。

融点：１２６．０－１２７．０℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９４０，１６２３，１５９６，１４６３，１３９２，１３４４，１３１９，１２７０，１２４３，１２０３，１１４５，１１１８，１０８１，１０１０，９８７，９５２，８６３，８２３，７５２，７０７，６８０，６２４，５３９，５０１，４７８，４４９ｃｍ$^{-1}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３５－１．６２（２Ｈ，ｍ），１．７８－１．９９（２Ｈ，ｍ），２．０５－２．１９（１Ｈ，ｍ），２．３９－２．５１（１Ｈ，ｍ），２．８８（３Ｈ，ｓ），２．９０－３．０５（２Ｈ，ｍ），３．９８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．０Ｈｚ），６．６２－６．７５（２Ｈ，ｍ），６．７５－６．８５（１Ｈ，ｍ），７．３８－

7．58（4H，m）．

MS（m／z）：436（M^+＋H）．

元素分析：$C_{18}H_{19}F_2O_4S_2$として

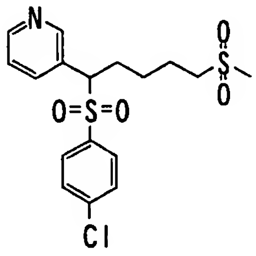
理論値：C　49．48％；H　4．38％；Cl　8．11％；

F　8．70％；S　14．68％．

実測値：C　49．45％；H　4．33％；Cl　8．10％；

F　8．88％；S　14．69％．

実施例73：3－〔1－〔（4－クロロフェニル）スルホニル〕－5－（メチルスルホニル）ペンチル〕ピリジン



4－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（207mg，1．04mmol）、3－クロロメチルピリジン塩酸塩（171mg，1．04mmol）および酢酸カリウム（204mg，2．08mmol）をn－ブタノール（5ml）に加え、70℃にて5時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝2：3）溶出部より白色固体（98mg）を得た。

次いで、得られた固体（29mg）、参考例3で得られた4－（メチルスルホニル）－1－ブタノール（102mg，0．670mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（156mg，0．650mmol）のトルエン（10ml）溶液をアルゴン雰囲気下2日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣に1N塩酸／エタノールを加え減圧濃縮した後、残

渣をジエチルエーテルにて洗浄した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン（＝１：５０）溶出部より標記化合物（３８ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９２９，２８７３，１５７５，１４７７，１４２５，１３９４，１２７６，１１７８，１１３２，１０８３，１０１２，９６４，９０８，８２３，７５７，７１１，６５１，６２２，５６３，５１８，４５８ cm^{-1}.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３５－１．５２（２Ｈ，ｍ），１．８０－１．９９（２Ｈ，ｍ），２．１３－２．２６（１Ｈ，ｍ），２．４９－２．５９（１Ｈ，ｍ），２．８８（３Ｈ，ｓ），２．９０－２．９９（２Ｈ，ｍ），４．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．１，４．０Ｈｚ），７．３０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，４．９Ｈｚ），７．３８－７．４８（４Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｄｔ，Ｊ＝８．１，２．０Ｈｚ），８．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），８．５７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．６Ｈｚ）．

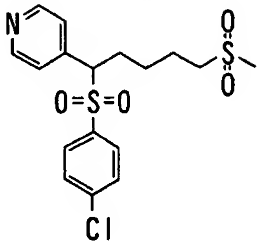
ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０２（M^+＋Ｈ）．

ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）：$C_{17}H_{21}O_4NClS_2$（M^+＋Ｈ）として

理論値：４０２．０６０１

実測値：４０２．０５９６

実施例７４：４－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ピリジン



４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（２０７ｍｇ，１．０４ｍｍｏｌ）、３－クロロメチルピリジン塩酸塩（１７１ｍｇ，１．０４ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（２０４ｍｇ，２．０８ｍｍｏｌ）をｎ－ブタノール（５ｍｌ）に加え、７０℃にて５時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝２：３）溶出部より白色固体（１１７ｍｇ）を得た。

次いで、得られた固体（５２ｍｇ）、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（９０ｍｇ，０．５９２ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（１４０ｍｇ，０．５８２ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍｌ）溶液をアルゴン雰囲気下２日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣に１Ｎ塩酸／エタノールを加え減圧濃縮した後、残渣をジエチルエーテルにて洗浄した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン（＝１：５０）溶出部より標記化合物を白色固体（６２ｍｇ）として得た。

融点：１８１．０－１８２．０℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９４２，２８６３，１５９０，１４６７，１４１５，１３１１，１２７２，１２４１，１２０１，１１４７，１０８５，１００２，９６０，９０８，８３１，７５５，７０３，６３２，５６８，５３０，４７６，

453cm^{-1}.

^{1}H−NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ：1．30−1．53 (2H, m)，1．76−1．99 (2H, m)，2．10−2．25 (1H, m)，2．40−2．57 (1H, m)，2．88 (3H, s)，2．90−3．02 (2H, m)，4．00 (1H, dd, J＝11．1, 4．0Hz)，6．95−7．09 (2H, m)，7．32−7．55 (4H, m)，8．43−8．60 (2H, m)．

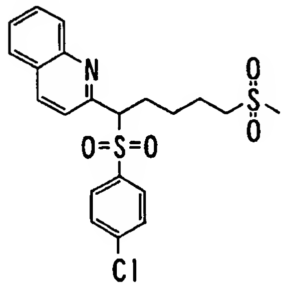
MS (m／z)：402 (M^{+}＋H)．

元素分析：$C_{17}H_{20}NClO_4S_2$として

理論値：C 50．80％；H 5．02％；N 3．48％；
Cl 8．82％；S 15．96％.

実測値：C 50．70％；H 4．93％；N 3．55％；
Cl 8．10％；S 15．83％.

実施例75：2−［1−［(4−クロロフェニル) スルホニル］−5−(メチルスルホニル) ペンチル］キノリン



4−クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム (196mg, 0．987mmol)、2−クロロメチルキノリン塩酸塩 (211mg, 0．987mmol) および酢酸カリウム (194mg, 1．97mmol) をn−ブタノール (5ml) に加え、70℃にて5時間撹拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (＝

1：1）溶出部より白色固体（97mg）を得た。

次いで、得られた固体（42mg）、参考例3で得られた4－（メチルスルホニル）－1－ブタノール（104mg，0．684mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（160mg，0．666mmol）のトルエン（10ml）溶液をアルゴン雰囲気下2日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン：酢酸エチル（＝1：3）溶出部より標記化合物（49mg）を無色油状物として得た。

IR（ATR）ν：2931，2869，1596，1581，1504，1463，1428，1394，1297，1278，1133，1083，1012，960，875，829，755，705，663，624，568，516，457cm^{-1}.

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：1．30－1．60（2H，m），1．79－1．95（2H，m），2．40－2．50（2H，m），2．83（3H，s），2．91（2H，t，J＝7．2Hz），4．52（1H，dd，J＝9．9，5．3Hz），7．28－7．32（2H，m），7．39－7．46（2H，m），7．55－7．61（2H，m），7．67－7．73（1H，m），7．77－7．87（2H，m），8．19（1H，d，J＝8．6Hz）．

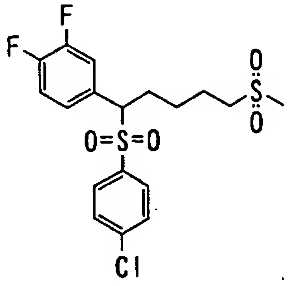
MS（m／z）：452（M^{+}＋H）．

HRMS（FAB）：$C_{21}H_{23}O_4NClS_2$（M^{+}＋H）として

理論値：452．0757

実測値：452．0744

実施例76：<u>4－［1－（4－クロロフェニルスルホニル）－5－（メチルスルホニル）ペンチル］－1，2－ジフルオロベンゼン</u>



4－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（45mg，0.227mmol）および3，4－ジフルオロベンジルブロミド（29μl，0.227mmol）をジメトキシエタン（5ml）に加え、70℃にて24時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトクグラフィーに付し、エーテルの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣、参考例3で得られた4－（メチルスルホニル）－1－ブタノール（71mg，0.454mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（110mg，0.454mmol）のトルエン（5ml）溶液をアルゴン雰囲気下、16時間加熱還流した。室温まで冷却後、参考例3で得られた4－（メチルスルホニル）－1－ブタノール（71mg，0.454mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（110mg，0.454mmol）を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝2：3）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（12mg，12％）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン－エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：122－124℃.

IR（ATR）ν：2940，2873，1610，1575，1519，1467，1434，1394，1317，1280，1268，1205，1145，1126，1083，1012，962，877，819，765，

７５４，７０７，６３２，５９２，５４９，５２６，５１４，５０７，４８４，４５１，４０４cm^{-1}．

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：１．３２－１．５０（２H，m），１．７９－１．９７（２H，m），２．０３－２．１８（１H，m），２．４０－２．５０（１H，m），２．８８（３H，s），２．９０－３．００（２H，m），３．９８（１H，dd，J＝１１．０，３．９Hz），６．７７－６．８１（１H，m），６．９９－７．１０（２H，m），７．３８－７．５３（４H，m）．

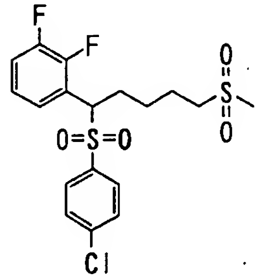
MS（m／z）：４３７（M^{+}＋H）．

HRMS（FAB）：$C_{18}H_{20}O_4ClF_2S_2$（M^{+}＋H）として

理論値：４３７．０４６０

実測値：４３７．０４９４

実施例７７：<u>１－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］－２，３－ジフルオロベンゼン</u>



４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（４５mg，０．２２７mmol）および2，３－ジフルオロベンジルブロミド（２９μl，０．２２７mmol）をジメトキシエタン（５ml）に加え、７０℃にて２４時間撹拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテルの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（７１mg，

０．４５４mmol）およびシアノメチレントリーｎ－ブチルホスホラン（１１０mg，０．４５４mmol）のトルエン（１０ml）溶液をアルゴン雰囲気下、１５時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、５５％酢酸エチル／ヘキサン溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（３７mg，３７％）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサンーエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：１４１－１４３℃.

IR（ATR）ν：２９４８，２８６７，１６２５，１５７５，１４８４，１３９６，１３１７，１２７２，１２３０，１１９９，１１４９，１１２４，１０８５，１０１２，９６６，９３５，８９４，８０８，７６１，７１７，６５９，６２８，５８４，５４７，５１８，４７２，４４３cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：１．３７－１．６０（２H，m），１．８１－１．９６（２H，m），２．１１－２．２５（１H，m），２．４５－２．５７（１H，m），２．８８（３H，s），２．９６（２H，t，J＝７．９Hz），４．５３（１H，dd，J＝１１．１，４．０Hz），７．１０－７．１９（２H，m），７．２２－７．３３（１H，m），７．３９－７．４４（２H，m），７．４９－７．５４（２H，m）．

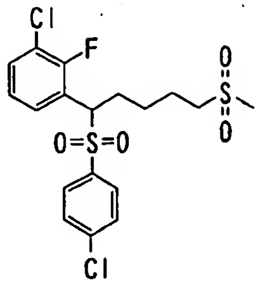
MS（m／z）：４３７（M^{+}＋H）．

元素分析：$C_{18}H_{19}ClF_2O_4S_2$として

理論値：C　４９．４８％；H　４．３８％；Cl　８．１１％；
　　　　F　８．７０％；S　１４．６８％．

実測値：C　４９．３８％；H　４．３４％；Cl　８．１３％；
　　　　F　８．６０％；S　１４．５６％．

実施例７８：<u>１－クロロ－３－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］－２－フルオロベンゼン</u>



４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（４５ｍｇ，０．２２７ｍｍｏｌ）および３－クロロ－２－フルオロベンジルブロミド（５１ｍｇ，０．２２７ｍｍｏｌ）をジメトキシエタン（５ｍｌ）に加え、７０℃にて２４時間撹拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテルの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（７１ｍｇ，０．４５４ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（１１０ｍｇ，０．４５４ｍｍｏｌ）のトルエン（５ｍｌ）溶液をアルゴン雰囲気下、５日間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（７１ｍｇ，０．４５４ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（１１０ｍｇ，０．４５４ｍｍｏｌ）を加え、さらにアルゴン雰囲気下、１２．５時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（４２ｍｇ，４１％）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン－エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：１３１－１３２℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０３８，２９３８，１５７９，１４５９，１３９２，１３１３，１２８６，１２３４，１１５１，１１２０，１０８５，１０１０，

９６６，９１４，８１１，７５０，７１９，６７１，６２０，５８４，５２２，４５８ｃｍ$^{-1}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３３－１．６０（２Ｈ，ｍ），１．８０－１．９８（２Ｈ，ｍ），２．１１－２．２５（１Ｈ，ｍ），２．４２－２．５６（１Ｈ，ｍ），２．８８（３Ｈ，ｓ），２．９６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），４．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．１，４．３Ｈｚ），７．１１－７．２０（１Ｈ，ｍ），７．３３－７．４６（４Ｈ，ｍ），７．４６－７．５６（２Ｈ，ｍ）．

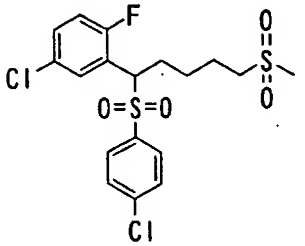
ＭＳ（ｍ／ｚ）：４５３（Ｍ$^+$＋Ｈ）．

元素分析：$C_{18}H_{19}Cl_2FO_4S_2$として

理論値：Ｃ　４７．６９％；Ｈ　４．２２％；Ｃｌ　１５．６４％；
　　　　Ｆ　４．１９％；Ｓ　１４．１５％．

実測値：Ｃ　４７．４０％；Ｈ　４．１８％；Ｃｌ　１５．４２％；
　　　　Ｆ　４．１６％；Ｓ　１４．０８％．

実施例７９：４－クロロ－２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］－１－フルオロベンゼン



４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（４５ｍｇ，０．２２７ｍｍｏｌ）および２－ブロモメチル－４－クロロ－１－フルオロベンゼン（５１ｍｇ，０．２２７ｍｍｏｌ）をジメトキシエタン（５ｍｌ）に加え、７０℃にて２４時間撹拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーに付し、エーテルの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（７１mg，０．４５４mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（１１０mg，０．４５４mmol）のトルエン（５ml）溶液をアルゴン雰囲気下、１６時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（７１mg，０．４５４mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（１１０mg，０．４５４mmol）を加え、さらにアルゴン雰囲気下、２２時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（５３mg，５１％）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン－エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：１１６－１１７℃．

IR (ATR) ν：３０９７，２９４６，１５７７，１４９０，１４０７，１３１７，１２７８，１２４０，１１７４，１１４７，１０８３，１０４７，１０１２，９５６，９１６，８８１，８２３，７５４，７１１，６４９，６２６，５６６，５３８，４７４，４３３cm^{-1}．

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：１．３８－１．５２（２H，m），１．８１－１．９９（２H，m），２．０９－２．２１（１H，m），２．４５－２．５７（１H，m），２．８９（３H，s），２．９１－３．０２（２H，m），４．４８－４．５３（１H，m），６．８３（１H，t，J＝８．９Hz），７．２３－７．３０（１H，m），７．３８－７．４５（２H，m），７．４６－７．５９（３H，m）．

MS（m／z）：４５３（M^{+}＋H）．

元素分析：$C_{18}H_{19}Cl_2FO_4S_2$として

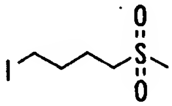
理論値：C　４７．６９％；H　４．２２％；Cl　１５．６４％；

Ｆ　４．１９％；Ｓ　１４．１５％．

実測値：Ｃ　４７．５２％；Ｈ　４．１９％；Ｃｌ　１５．４７％；

Ｆ　４．２４％；Ｓ　１４．０８％．

参考例７：１－ヨード－４－（メチルスルホニル）ブタン

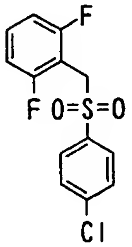


参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（７４６ｍｇ，４．９０ｍｍｏｌ）、イミダゾール（５００ｍｇ，７．３５ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１．９３ｇ，７．３５ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（３０ｍｌ）溶液にヨウ素（１．８７ｇ，７．３５ｍｍｏｌ）を加え、室温にて３時間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン（＝１：１００）の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（１．１８ｇ，９２％）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．９２－２．０８（４Ｈ，ｍ），２．９３（３Ｈ，ｓ），３．００－３．１０（２Ｈ，ｍ），３．１８－３．２８（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：２６３（Ｍ$^+$＋Ｈ）．

実施例８０：２－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）－１，３－ジフルオロベンゼン



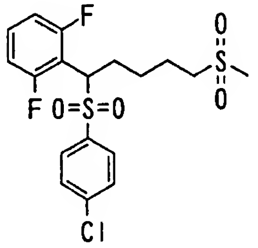
４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（２０５mg，１．０３mmol）および2，６－ジフルオロベンジルブロミド（２１４mg，１．０３mmol）をジメトキシエタン（１０ml）に加え、７０℃にて１８時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテルの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１０：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（２８９mg，９３％）を白色固体として得た。

IR（ATR）ν：３０９７，２９８９，１６２５，１５７５，１５０９，１４７３，１４０７，１３９２，１３１９，１２７２，１２４５，１１９７，１１８２，１１３２，１０８３，９９８，８８９，８５４，８３１，８０２，７７７，７４２，７１９，６８６，６２６，５６６，５１２，４７８，４４９，４１８cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：４．４８（2H，s），６．８８（2H，t，J＝７．９Hz），７．２９－７．３９（1H，m），７．４７（2H，d，J＝８．６Hz），７．６８（2H，d，J＝８．６Hz）．

MS（m／z）：３０３（M^{+}＋H）．

実施例８１：２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］－１，３－ジフルオロベンゼン



−７８℃にて、２−（４−クロロフェニルスルホニルメチル）−１，３−ジフルオロベンゼン（２１８mg，０．７２０mmoｌ）のジメトキシエタン（１０mｌ）溶液にブチルリチウム（１．５７Mヘキサン溶液；０．５５mｌ，０．８６４mmoｌ）を滴下した。−７８℃にて、３０分間攪拌後、参考例７で得られた１−ヨード−４−（メチルスルホニル）ブタン（２２６mg，０．８６４mmoｌ）のジメトキシエタン（５mｌ）溶液を滴下した。反応液を徐々に室温まで昇温し、室温にて１５時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、５５％酢酸エチル／ヘキサン溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（５３mg、１７％）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：１１８−１１９℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９４６，１６２１，１５８５，１４７１，１４５９，１３９６，１３５５，１３２２，１３０１，１２７４，１２２６，１１５１，１１３２，１０８７，１０１２，９８９，９５８，９２５，８２９，７７３，７６１，７５２，７１７，６２４，５７２，５２２，４８５，４５８，４０６ cm^{-1}.

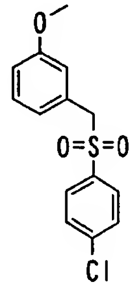
^{1}H−NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ：１．３５−１．５５（２H，m），１．８１−１．９５（２H，m），２．４８−２．５８（２H，m），２．８８（３H，s），２．９１−３．１０（２H，m），２．９７（１H，dd，J＝１５．８，６．７Hz），６．７５−７．００（２H，m），７．２５−７．３５（１H，m），７．４２（２H，d，J＝８．６Hz），８．３０（２H，d，J＝８．３Hz）.

MS（m／z）：４３７（M^{+}＋H）.

元素分析：$C_{18}H_{19}ClF_2O_4S_2$として

理論値：C　49．48％；H　4．38％；Cl　8．11％；
F　8．70％；S　14．68％．
実測値：C　49．25％；H　4．32％；Cl　8．02％；
F　8．50％；S　14．70％．

実施例８２：１－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）－３－メトキシベンゼン



４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（２１０mg，１．０６mmol）および３－メトキシベンジルクロリド（１５４μl，１．０６mmol）のジメトキシエタン（１０ml）懸濁液を７０℃にて１６時間撹拌した。室温まで冷却後、反応液にブタノール（２ml）および臭化テトラブチルアンモニウム（４５mg）を加え、さらに７０℃にて１６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝５：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（２１６mg，６９％）を白色固体として得た。

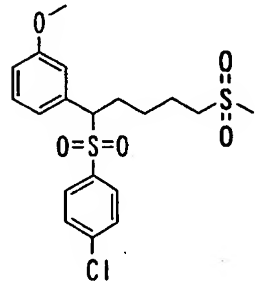
IR（ATR）ν：３０６４，２９７９，２８４２，１５９８，１４８８，１４６９，１４３４，１３９２，１３１３，１２６８，１１７６，１１３０，１０８５，１０３３，１０１２，９４１，８７９，８２３，７９２，７６５，７４２，６９２，６２０，５７４，５２８，４５５cm^{-1}．

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：３．７４（３H，s），

４．２７（２H，ｓ），６．５９－６．６８（２H，ｍ），６．８２－６．９０（１H，ｍ），７．１７（１H，ｔ，Ｊ＝７．８Hｚ），７．４２（２H，ｄ，Ｊ＝８．６Hｚ），７．５６（２H，ｄ，Ｊ＝８．６Hｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：２９７（M^+＋H）．

実施例８３：<u>１－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］－３－メトキシベンゼン</u>



１－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）－３－メトキシベンゼン（８０ｍｇ，０．２６９ｍｍｏｌ）、参考例3で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（６２ｍｇ，０．４０４ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（９８ｍｇ，０．４０４ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍｌ）溶液をアルゴン雰囲気下、３日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（６１ｍｇ，５２％）を白色固体として得た。白色固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：９１－９３℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９６７，２９２９，１５９４，１４９４，１４６９，１４５５，１３９４，１３１５，１２７２，１２５５，１２２２，１１８９，１１４５，１１３２，１０８５，１０３７，１０１２，９７０，８７９，８５０，８０４，７５９，７０５，６８８，６３２，６０３，５３２，４９３，４６４ｃm^{-1}．

^{1}H−NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：1．37−1．50（2H，m），1．79−1．93（2H，m），2．10−2．23（1H，m），2．40−2．52（1H，m），2．86（3H，s），2．89−2．98（2H，m），3．73（3H，s），3．97（1H，dd，J＝11．1，3．8Hz），6．59−6．67（2H，m），6．80−6．89（1H，m），7．15（1H，d，J＝8．0Hz），7．35（2H，d，J＝8．6Hz），7．44（2H，d，J＝8．6Hz）．

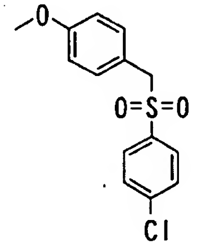
MS（m／z）：431（M^++H）．

元素分析：$C_{19}H_{23}ClO_5S_2$として

理論値：C　52．95％；H　5．38％；Cl　8．23％；
　　　　S　14．88%.

実測値：C　52．89％；H　5．25％；Cl　8．33％；
　　　　S　14．87%.

実施例８４：1−（4−クロロフェニルスルホニルメチル）−4−メトキシベンゼン



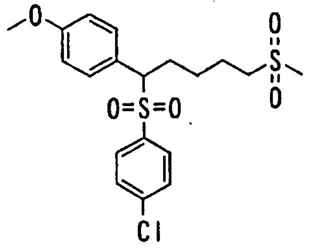
4−クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（264mg，1．33mmol）、4−メトキシベンジルクロリド（181μl，1．33mmol）および臭化テトラブチルアンモニウム（24mg）のブタノール（5ml）懸濁液を70℃にて3日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラ

ッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝５：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（９０mg，２３％）を白色固体として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０７２，２９９６，２９４２，２８３６，１６０８，１５８３，１５０９，１４６７，１３９６，１３０９，１２９２，１２４０，１１７６，１１４７，１０８９，１０３１，１０１６，９７７，９５６，８８７，８２９，７６７，７１５，６３０，５３２，４７４，４３１cm^{-1}．

^{1}Ｈ−ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：３．８０（３Ｈ，ｓ），４．２５（２Ｈ，ｓ），６．８０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．００（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．４２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．５４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ）．

実施例８５：<u>１−［１−（４−クロロフェニルスルホニル）−５−（メチルスルホニル）ペンチル］−４−メトキシベンゼン</u>



１−（４−クロロフェニルスルホニルメチル）−４−メトキシベンゼン（７２mg，０．２４３mmol）、参考例３で得られた４−（メチルスルホニル）−１−ブタノール（７０mg，０．４６０mmol）およびシアノメチレントリ−ｎ−ブチルホスホラン（１１１mg，０．４６０mmol）のトルエン（１０ml）溶液をアルゴン雰囲気下、１５時間加熱還流した。室温まで冷却後、参考例３で得られた４−（メチルスルホニル）−１−ブタノール（７０mg，０．４６０mmol）およびシアノメチレントリ−ｎ−ブチルホスホラン（１１１mg，０．４６０mmol）を加え、さらにアルゴン雰囲気下、２２時

間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（３３ｍｇ，３２％）を白色固体として得た。白色固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：１３６－１３８℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０１２，２９３７，１６０８，１５８３，１５１１，１４７１，１３９２，１３１９，１２９２，１２６８，１２５３，１１７８，１１４５，１１３０，１０８５，１０２９，１０１２，９６４，８３３，８２３，７７１，７５４，７２３，６２８，５７４，５５１，５３０，４９７，４７２，４３９cm^{-1}.

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３７－１．５０（２Ｈ，ｍ），１．７９－１．９３（２Ｈ，ｍ），２．１０－２．２３（１Ｈ，ｍ），２．４０－２．５２（１Ｈ，ｍ），２．８６（３Ｈ，ｓ），２．８９－２．９８（２Ｈ，ｍ），３．７３（３Ｈ，ｓ），３．９７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．１，３．８Ｈｚ），６．５９－６．６７（２Ｈ，ｍ），６．８０－６．８９（１Ｈ，ｍ），７．１５（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．３５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．４４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ）．

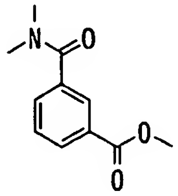
ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３１（M^{+}＋Ｈ）．

元素分析：$C_{19}H_{23}ClO_5S_2$として

理論値：Ｃ　５２．９５％；Ｈ　５．３８％；Ｃｌ　８．２３％；
　　　　Ｓ　１４．８８％．

実測値：Ｃ　５２．９９％；Ｈ　５．２９％；Ｃｌ　８．２９％；
　　　　Ｓ　１４．８２％．

参考例８：<u>３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル）安息香酸メチル</u>



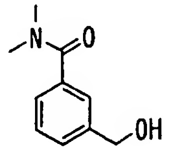
イソフタル酸モノメチル（３１７mg，１．７６mmol）の塩化メチレン（２０ml）溶液にジメチルアミン塩酸塩（１７２mg，２．１１mmol）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（２８７mg，１．７６mmol）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（４０４mg，２．１１mmol）およびN－メチルモルホリン（０．２３ml，２．１１mmol）を加え、室温にて２１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、１N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン（＝１：５０）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（２９０mg，８０％）を無色油状物質として得た。

IR（ATR）ν：１７２０，１６３３，１５８３，１５００，１４３６，１３９２，１２８６，１２５５，１２０５，１１１２，１０７６，９７９，９３３，８２３，７７３，７３０，６９６，６６９，６３８，５８０，４８９，４３９cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：２．９９（３H，s），３．１３（３H，s），３．９３（３H，s），７．４９（１H，t，J＝８．２Hz），７．６３（１H，t，J＝７．６Hz），８．０５－８．１５（２H，m）．

MS（m／z）：２０８（M^{+}＋H）．

参考例９：３－ヒドロキシメチル－N，N－ジメチルベンズアミド



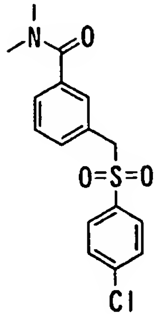
氷冷下にて、３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル）安息香酸メチル（２８９ｍｇ，１．３９ｍｍｏｌ）のエタノール（１５ｍｌ）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（２６４ｍｇ，６．９７ｍｍｏｌ）を加え、室温に戻した後、５０℃にて１４時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム（２６４ｍｇ，６．９７ｍｍｏｌ）を加え、さらに５０℃にて６時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加えた後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に水を加え、塩化メチレンにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン（＝１：３０）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（１９６ｍｇ，７９％）を無色油状物質として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３３６７，２９２９，２８６９，１６００，１５８３，１５０８，１４７９，１４５２，１３９４，１２６７，１２３６，１１７０，１０９７，１０７９，１０４９，８９８，８００，７４６，７１９，６９４，６４２，４３１cm^{-1}．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：２．４６（１Ｈ，ｂｒ　ｓ），２．９７（３Ｈ，ｓ），３．１１（３Ｈ，ｓ），４．６７（２Ｈ，ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ），７．２３－７．４８（４Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：１８０（M^{+}＋Ｈ）．

実施例８６：<u>３－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド</u>



３－ヒドロキシメチル－N，N－ジメチルベンズアミド（１８４mg，１．０３mmol）の塩化メチレン（１５ml）溶液に四臭化炭素（５１１mg，１．５４mml）およびトリフェニルホスフィン（４０４mg，１．５４mmol）を加え、室温にて４．５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、無色油状物（２３９mg）を得た。

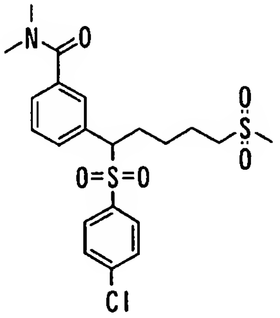
得られた無色油状物（２３９mg，０．９８７mmol）および４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（２３４mg，１．１８mmol）のジメトキシエタン（１５ml）懸濁液を７０℃にて３日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、７０％酢酸エチル／ヘキサン溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（１２５mg，３７％）を無色油状物質として得た。

^{1}H－NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ：２．８９（３H，s），３．０９（３H，s），４．３２（２H，s），７．１０－７．５０（６H，m），７．５９（２H，d，J＝８．６Hz）．

MS（m／z）：３３８（M$^+$＋H）．

実施例８７：<u>３－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－５－（メチルスル</u>

ホニル）ペンチル］－N，N－ジメチルベンズアミド



3－（4－クロロフェニルスルホニルメチル）－N，N－ジメチルベンズアミド（69mg，0．204mmol）、参考例3で得られた4－（メチルスルホニル）－1－ブタノール（62mg，0．409mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（99mg，0．409mol）のトルエン（10ml）溶液をアルゴン雰囲気下、15時間加熱還流した。室温まで冷却後、参考例3で得られた4－（メチルスルホニル）－1－ブタノール（62mg，0．504mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（99mg，0．504mmol）を加え、さらにアルゴン雰囲気下、23時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン（＝1：50）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（37mg，38％）をアモルファス状物質として得た。

IR（ATR）ν：2927，1625，1581，1504，1475，1394，1276，1172，1141，1083，1012，964，908，819，754，705，626，551，516，468cm^{-1}．

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：1．32－1．49（2H，m），1．78－1．92（2H，m），2．12－2．28（1H，m），2．40－2．50（1H，m），2．83（3H，br s），2．87（3H，s），2．90－2．98（2H，m），3．08（3H，br s），

４．０５（１H，ｄｄ，J＝１１．１，３．８Hｚ），７．１２（１H，ｂｒｓ），７．１９－７．２５（１H，ｍ），７．３２－７．４０（４H，ｍ），７．４８（２H，ｄ，J＝８．６Hｚ）．

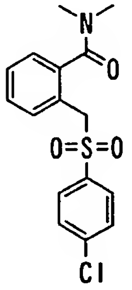
ＭＳ（ｍ／ｚ）：４７２（M^+＋H）．

ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）：$C_{21}H_{27}O_5NClS_2$（M^+＋H）として

理論値：４７２．１０１９

実測値：４７２．１０１０

実施例８８：2－（4－クロロフェニルスルホニルメチル）－N，N－ジメチルベンズアミド



フタリド（６３９ｍｇ，４．７６ｍｍｏｌ）のメタノール（５ｍｌ）溶液に５０％ジメチルアミン水溶液（２ｍｌ）を加え、７０℃にて１４時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に塩化メチレンを加え、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン（＝１：４０）の溶出液より得た分画を減圧濃縮し無色油状物質（２４８ｍｇ，２９％）を得た。得られた無色油状物質（２３８ｍｇ，１．３３ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１０　ｍｌ）溶液にトリフェニルホスフィン（５２２ｍｇ，１．９９ｍｍｏｌ）および四臭化炭素（６６０ｍｇ，１．９９ｍｍｏｌ）を加え、室温にて２時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝３：２）の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をブタノール（１０ｍｌ）に溶

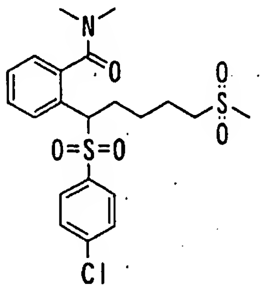
解し、4－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（２６４mg，１．３３ mmｏｌ）を加え、７０℃にて２日間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝３：２）の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（２１６mg，４８％）をアモルファス状物質として得た。

^{1}H－NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ：２．９７（3H，s），３．１３（3H，s），７．５０（2H，d，J＝８．８Hz），７．７３（2H，d，J＝８．６Hz）．

IR（ATR）ν：２９３１，１６２１，１５９８，１５８１，１５０４，１４７５，１４４４，１３９２，１３１７，１２７８，１１９１，１１５１，１０８３，１０６８，１０１２，８７９，８２７，７７７，７５７，７４０，７０５，６３６，６０７，５６６，５３６，４６６，４４７cm^{-1}．

MS（m／z）：３３８（M$^+$＋H）．

実施例８９：２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］－N，N－ジメチルベンズアミド



２－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）－N，N－ジメチルベンズアミド（１６１mg，０．４７７mmｏｌ）、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）ブタノール（１００mg，０．６５７ mmｏｌ）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（１５９mg，０．６５７mmｏｌ）のトルエン

（5ml）溶液をアルゴン雰囲気下、17時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、参考例3で得られた4－（メチルスルホニル）ブタノール（100mg，0．657mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（159mg，0．657mmol）を加え、さらにアルゴン雰囲気下、24時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、80％酢酸エチル／ヘキサンの溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（79mg，35％）をアモルファス状物質として得た。

^{1}H－NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：1．25－1．49（2H，m），1．63－1．80（1H，m），1．80－1．93（1H，m），2．00－2．20（2H，m），2．76－2．95（2H，m），2．82（3H，s），2．84（3H，s），3．11（3H，s），4．70－4．82（1H，m），7．22（1H，d，J＝7．3Hz），7．32－7．46（3H，m），7．49（2H，d，J＝8．6Hz），7．63（2H，d，J＝8．6Hz）．

IR（ATR）ν：2931，2873，1621，1581，1506，1475，1448，1394，1278，1222，1182，1137，1083，1012，962，823，755，707，630，561，518，460cm^{-1}.

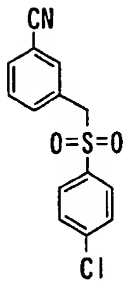
MS：472（M$^+$+H）．

HRMS（FAB）：$C_{21}H_{27}O_5NClS_2$（M$^+$+H）として

理論値：472．1019

実測値：472．1023

実施例90：3－（4－クロロフェニルスルホニルメチル）ベンゾニトリル



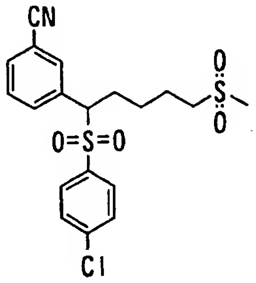
4－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（２７０ｍｇ，１．３６ｍｍｏｌ）および３－ブロモメチルベンゾニトリル（２２２ｍｇ，１．１３ｍｍｏｌ）のジメトキシエタン（１５ｍｌ）懸濁液を７０℃にて３日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝３：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（３１８ｍｇ，９６％）を白色固体として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０８７，２９８５，２２２９，１５８１，１５８１，１４７５，１４３２，１３９４，１３１７，１２８２，１２６５，１２２８，１１４５，１０８１，１０１２，９２９，９０４，８８５，８４４，８１１，７９８，７６３，７２３，６８６，６５１，６２６，５７８，５４５，５２２，４８４，４６２cm^{-1}.

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：４．３２（２Ｈ，ｓ），７．３８－７．５２（５Ｈ，ｍ），７．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．６６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：２９２（M^+＋Ｈ）．

実施例９１：<u>３－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゾニトリル</u>



３－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）ベンゾニトリル（６０ｍｇ，０．２０４ｍｍｏｌ）、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（６２ｍｇ，０．４０９ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（９９ｍｇ，０．４０９ｍｏｌ）のトルエン（１０ｍｌ）溶液をアルゴン雰囲気下、１５時間加熱還流した。室温まで冷却後、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（６２ｍｇ，０．５０４ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（９９ｍｇ，０．５０４ｍｍｏｌ）を加え、さらにアルゴン雰囲気下、２３時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：２）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（６９ｍｇ，７９％）をアモルファス状物質として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９３１，２２２９，１５７９，１４７５，１４３２，１３９４，１２７８，１１３７，１０８３，１０５１，１０１２，９６４，９１４，８１３，７５２，６８８，６４９，６１３，５４９，５１６，４６６ cm^{-1}.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：１．３０－１．５０（２Ｈ，ｍ），１．７９－１．９７（２Ｈ，ｍ），２．１０－２．２２（１Ｈ，ｍ），２．４０－２．５１（１Ｈ，ｍ），２．８９（３Ｈ，ｓ），２．９０－３．００（２Ｈ，ｍ），４．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．１，４．０Ｈｚ），７．３５－７．５０（７Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ）．

MS（m／z）：426（M^{+}+H）.

元素分析：$C_{19}H_{20}ClNO_4S_2$・0．25H_2Oとして

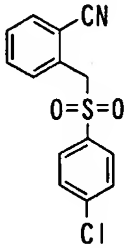
理論値：C 53．02％；H 4．80％；Cl 8．24％；

N 3．25％；S 14．90％.

実測値：C 52．94％；H 4．85％；Cl 8．54％；

N 3．25％；S 14．93％.

実施例92：2－（4－クロロフェニルスルホニルメチル）ベンゾニトリル

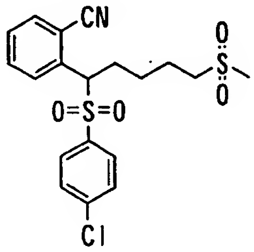


4－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（218mg，1．10mmol）および2－ブロモメチルベンゾニトリル（215mg，1．10mmol）のジメトキシエタン（5ml）懸濁液を70℃にて17時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を短いシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、エーテルの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝3：1）の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、白色固体を得た。得られた白色固体をエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（226mg，70％）を白色粉末として得た。

IR（ATR）ν：3079，2979，2227，1573，1488，1473，1450，1425，1392，1321，1299，1280，1253，1209，1174，1143，1081，1010，946，904，879，829，781，759，711，682，632，593，532，480，451cm^{-1}.

^{1}H−NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：4．58（2H，s），7．43−7．51（3H，m），7．56−7．68（5H，m）．

実施例93：2−［1−［（4−クロロフェニル）スルホニル］−5−（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゾニトリル



2−（4−クロロフェニルスルホニルメチル）ベンゾニトリル（96mg，0．329mmol）、参考例3で得られた4−（メチルスルホニル）−1−ブタノール（100mg，0．657mmol）およびシアノメチレントリ−n−ブチルホスホラン（159mg，0．657mol）のトルエン（5ml）溶液をアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、60％酢酸エチル／ヘキサン溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（139mg，99％）をアモルファス状物質として得た。

IR（ATR）ν：3089，2931，2225，1575，1475，1448，1394，1315，1295，1278，1214，1176，1139，1124，1083，1012，962，908，827，794，754，711，628，553，516，470cm^{-1}．

^{1}H−NMR（400MHz，CDCl$_3$）δ：1．30−1．54（2H，m），1．81−1．98（2H，m），2．20−2．31（1H，m），2．47−2．59（1H，m），2．88（3H，s），2．90−3．00（2H，m），4．63（1H，dd，J＝11．0，4．2Hz），7．38−7．60（6H，m），7．67−7．73（1H，m），7．79（1H，

d，J＝8．1Hz）．

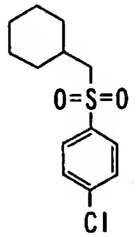
MS（m／z）：426（M^++H）．

HRMS（FAB）：$C_{19}H_{21}O_4NClS_2$（M^++H）として

理論値：426．0601

実測値：426．0636

実施例94：1－クロロ－4－（シクロヘキシルメチルスルホニル）ベンゼン



4－クロロベンゼンチオール（230mg，1．59mmol）およびシクロヘキシルメチルブロミド（222μl，1．59mmol）のアセトニトリル（10ml）溶液に炭酸カリウム（329mg，2．38mmol）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にヘキサンを加え、不溶物をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を塩化メチレン（20ml）に溶解し、3－クロロ過安息香酸（576mg，3．34mmol）を加え、室温にて17．5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を塩化メチレンに溶解し、1N水酸化ナトリウム溶液を加え、有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝15：1）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（301mg，69%）を白色固体として得た。

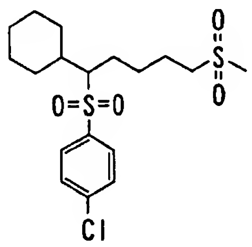
IR（ATR）ν：2921，2850，1583，1475，1446，

1394, 1305, 1274, 1172, 1143, 1083, 1014, 964, 892, 846, 831, 782, 761, 744; 703, 669, 632, 559, 528, 478, 426cm^{-1}.

^{1}H−NMR (400MHz, CDCl$_3$) δ: 1.00−1.35 (5H, m), 1.60−1.76 (3H, m), 1.80−2.08 (3H, m), 2.97 (2H, d, J=6.1Hz), 7.54 (2H, d, J=8.6Hz), 7.85 (2H, d, J=8.6Hz).

MS (m/z): 273 (M$^+$+H).

実施例95：1−クロロ−4−［1−シクロヘキシル−5−（メチルスルホニル）ペンチルスルホニル］ベンゼン



−78℃にて、1−クロロ−4−（シクロヘキシルメチルスルホニル）ベンゼン（213mg, 0.781mmol）のジメトキシエタン（3ml）溶液にブチルリチウム（1.57Mヘキサン溶液；0.60ml, 0.937mmol）を滴下した。−78℃にて40分間撹拌後、参考例7で得られた1−ヨード−4−（メチルスルホニル）ブタン（246mg, 0.937mmol）のジメトキシエタン（5ml）溶液を滴下した。反応液を徐々に室温まで昇温し、室温にて3時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（=1：1）溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー（水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒

系を使用）にて精製し、標記化合物（５４ｍｇ，１７％）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：１０４－１０６℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９２５，２８５４，１５８３，１４７５，１４４４，１４２３，１３９２，１３０９，１２８８，１２６８，１２０９，１１７６，１１４５，１１３３，１１２８，１０８３，１０１２，９６０，８９２，８２５，７６３，７２７，６３６，６０９，５６１，５２８，４９５，４７８，４５３，４３０ｃｍ$^{-1}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．０２－１．３２（５Ｈ，ｍ），１．４４－２．００（１２Ｈ，ｍ），２．７６－２．８３（１Ｈ，ｍ），２．８９（３Ｈ，ｓ），２．９７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），７．５６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．８２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ）．

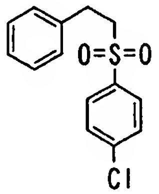
ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０７（Ｍ$^+$＋Ｈ）．

元素分析：$C_{18}H_{27}ClO_4S_2$として

理論値：Ｃ　５３．１２％；Ｈ　６．６９％；Ｃｌ　８．７１％；
Ｓ　１５．７６％．

実測値：Ｃ　５３．１１％；Ｈ　６．４９％；Ｃｌ　８．８３％；
Ｓ　１５．７３％．

実施例９６：<u>１－クロロ－４－（２－フェニルエチルスルホニル）ベンゼン</u>



４－クロロベンゼンチオール（３４７ｍｇ，２．４０ｍｍｏｌ）および（２－ブロモエチル）ベンゼン（３２９μｌ，２．４０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１０ｍｌ）溶液に炭酸カリウム（４９８ｍｇ，３．６０ｍｍｏｌ）を加え、室

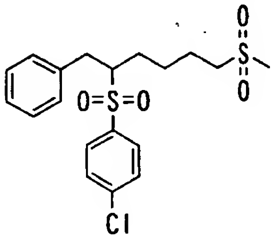
温にて1．5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にヘキサンを加え、不溶物をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を塩化メチレン（２０ｍｌ）に溶解し、３－クロロ過安息香酸（８７０ｍｇ，５．０４ｍｍｏｌ）を加え、室温にて１９時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を塩化メチレンに溶解し、１Ｎ水酸化ナトリウム溶液を加え、有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１０：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（５９９ｍｇ，８９％）を白色固体として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０２３，２９２３，１６００，１５８１，１４９６，１４７３，１４５４，１３９４，１２９９，１２７６，１２４０，１１４５，１０８３，１０１２，９７１，９０８，８２３，７７７，７５５，７３２，６９４，６３６，５９３，５７０，５２６，４５５ｃｍ$^{-1}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．９８－３．１０（２Ｈ，ｍ），３．２９－３．４２（２Ｈ，ｍ），７．０２－７．３２（５Ｈ，ｍ），７．５５（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．８６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：２８１（Ｍ$^+$＋Ｈ）．

実施例９７：<u>４－［１－ベンジル－５－（メチルスルホニル）ペンチルスルホニル］－１－クロロベンゼン</u>



－７８℃にて、１－クロロ－４－（２－フェニルエチルスルホニル）ベンゼン（２１１mg，０．７５２mmol）のジメトキシエタン（３ml）溶液にブチルリチウム（１．５７Mヘキサン溶液；０．５７ml，０．９０２mmol）を滴下した。－７８℃にて１時間攪拌後、参考例７で得られた１－ヨード－４－（メチルスルホニル）ブタン（２３６mg，０．９０２mmol）のジメトキシエタン（６ml）溶液を滴下した。反応液を徐々に室温まで昇温し、室温にて３時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：１）の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー（水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用）にて精製し、標記化合物（７２mg，２３％）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：６８－７０℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０２９，２９３７，２８６７，１５８１，１４９６，１４２１，１３９４，１３０３，１２８０，１２５３，１１８７，１１３３，１０８３，１０４１，１０１２，９６４，８４８，８２５，７５９，６９０，６４９，５８８，５５３，５２２，４９３，４５５cm^{-1}.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣl_3）δ：１．４０－１．７７（５H，m），１．８２－１．９６（１H，m），２．６０－２．７０（１H，m），２．７５－２．９１（２H，m），２．８３（３H，ｓ），３．１８－３．２９（２H，m），７．０４（２H，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．１９－７．３１（３H，m），７．５６（２H，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．８４（２H，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ）．

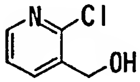
ＭＳ（m／ｚ）：４１５（M^{+}＋H）．

元素分析：$C_{19}H_{23}ClO_4S_2$として

理論値：C　54．99％；H　5．59％；Cl　8．54％；
S　15．45％．

実測値：C　55．10％；H　5．62％；Cl　8．50％；
S　15．56％．

参考例10：（2－クロロピリジン－3－イル）メタノール



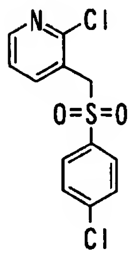
－78℃にて、2－クロロニコチン酸エチル（347mg，1．87mmol）の塩化メチレン（10ml）溶液に水素化ジイソブチルアルミニウム（1．0Mトルエン溶液；4．68ml）を滴下した。30分後、反応液を氷冷し、15分間攪拌した。反応終了を確認後、反応液に飽和食塩水を加え、徐々に室温に戻した。反応液をセライトろ過に付した。ろ液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝1：1）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（211mg，79％）を白色固体として得た。

IR（ATR）ν：3245，2827，1587，1571，1452，1407，1324，1251，1193，1118，1087，1041，796，732，713，655，593，511，466，414cm^{-1}．

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：2．21（1H，t，J＝5．6Hz），4．80（2H，d，J＝5．1Hz），7．25－7．36（1H，m），7．85－7．98（1H，m），8．32（1H，dd，J＝4．6，1．5Hz）．

MS（m／z）：144（M^+＋H）．

実施例98：2－クロロ－3－（4－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン



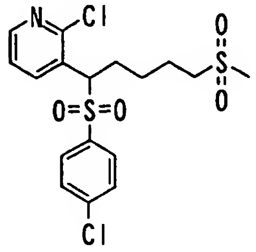
（２－クロロピリジン－３－イル）メタノール（２０４ｍｇ，１．４２ｍｍｏｌ）および塩化チオニル（０．３１ｍｌ，４．２６ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１０ｍｌ）溶液を５０℃にて８．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をブタノール（１５ｍｌ）に溶解し、４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（４２３ｍｇ，２．１３ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（４１８ｍｇ，４．２６ｍｍｏｌ）を加えた後、７０～８０℃にて１５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝２：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（２５２ｍｇ，５９％）を白色固体として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０９３，２９９２，２９３１，１５７９，１５６２，１４７３，１４５０，１４０７，１３２１，１２７８，１２４９，１１９５，１１５３，１１３３，１１１６，１０８３，１０６０，１０１０，９６２，８８７，８４０，８１３，７５９，７１９，６８６，６３６，５６６，５４１，５０１，４６６，４４１ｃｍ$^{-1}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．５４（２Ｈ，ｓ），７．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ），７．４６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．５８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．９２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．８Ｈｚ），８．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．８Ｈｚ）．

ＭＳ（m／z）：３０２（M^+＋H）．

実施例９９：2－クロロ－3－［1－（4－クロロフェニルスルホニル）－5－（メチルスルホニル）ペンチル］ピリジン



２－クロロ－３－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン（５６mg，０．１８４mmｏｌ）、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（５６mg，０．３６８mmｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（８９mg，０．３６８mmｏｌ）のトルエン（１０ｍｌ）溶液をアルゴン雰囲気下、１９時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（５６mg，０．３６８mmｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（８９mg，０．３６８mmｏｌ）を加え、さらにアルゴン雰囲気下、５時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：２）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（７６mg，９５％）をアモルファス状物質として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０８５，２９３１，１５７９，１５６２，１４７５，１４０７，１２７８，１１８４，１１３９，１０８３，１０１２，９６２，９０８，８２１，７５２，７３２，６９０，６２６，５７４，５２０，４６６ｃｍ$^{-1}$．

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３２－１．５５（２H，m），１．８０－１．９９（２H，m），２．１０－２．２５（１H，m），

２．４０−２．６３（１Ｈ，ｍ），２．８８（３Ｈ，ｓ），２．９６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．７９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．０，４．２Ｈｚ），７．３２−７．４２（３Ｈ，ｍ），７．４８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），８．０４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．７Ｈｚ），８．３６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．８，１．８Ｈｚ）．

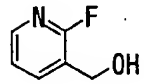
ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３６（M^+＋Ｈ）．

ＨＲＭＳ（ＦＡＢ）：$C_{17}H_{20}O_4NCl_2S_2$（M^+＋Ｈ）として

理論値：４３６．０２１１

実測値：４３６．０１９５

参考例１１：（２−フルオロピリジン−３−イル）メタノール



氷冷下にて、２−フルオロニコチン酸（２１０ｍｇ，１．４９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５ｍｌ）およびメタノール（１ｍｌ）溶液にトリメチルシリルジアゾメタン（０．７２ｍｌ）を加え、３０分間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝４：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮した。

−７８℃にて、得られた濃縮残渣（９５ｍｇ，０．６１２ｍｍｏｌ）の塩化メチレン（１０ｍｌ）溶液に水素化ジイソブチルアルミニウム（１．０Ｍトルエン溶液；１．６０ｍｌ）を滴下した。１５分後、反応液を氷冷し、１５分間攪拌した。反応終了を確認後、反応液に飽和食塩水を加え、徐々に室温に戻した。反応液をセライトろ過に付した。ろ液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝２：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（５５ｍｇ，７１％）を白色固体として得た。

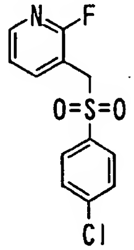
ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３３３８，２８７３，１６５０，１６０８，１４３０，

１３６５，１２４１，１１７６，１１０８，１０４５，１０２０，８５８，８００，７７５，７４４，６１９，５７２，５３９，５２０cm^{-1}．

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：４．７８（２H，s），７．１８－７．２５（１H，m），７．８５－７．９７（１H，m），８．１４（１H，d，J＝４．９Hz）．

MS（m／z）：１２８（M^+＋H）．

実施例１００：<u>３－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）－２－フルオロピリジン</u>



（２－フルオロピリジン－３－イル）メタノール（４９mg，０．３８５mmol）および塩化チオニル（０．１４ml，１．９３mmol）のクロロホルム（１０ml）溶液を５０℃にて３．５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をブタノール（５ml）に溶解し、４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（９２mg，０．４６２mmol）および酢酸カリウム（７６mg，０．７７０mmol）を加えた後、７０～８０℃にて１２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝２：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（５９mg，５４％）を白色固体として得た。

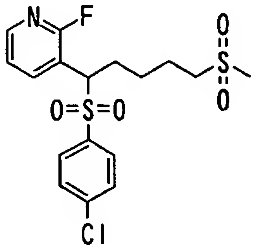
ＩＲ（ATR）ν：３０９７，２９８９，２９３３，１６４３，１６０６，

1573, 1469, 1434, 1409, 1392, 1321, 1276, 1240, 1184, 1170, 1149, 1083, 1010, 956, 902, 842, 813, 779, 763, 725, 696, 640, 582, 541, 522, 480, 445 cm^{-1}.

^{1}H－NMR（400MHz, $CDCl_3$）δ：4.38（2H, s）, 7.21－7.30（1H, m）, 7.47（2H, d, J＝8.8Hz）, 7.61（2H, d, J＝8.8Hz）, 7.87－7.94（1H, m）, 8.19－8.25（1H, m）.

MS（m／z）：286（M^+＋H）.

実施例１０１：3－［1－（4－クロロフェニルスルホニル）－5－（メチルスルホニル）ペンチル］－2－フルオロピリジン



3－（4－クロロフェニルスルホニルメチル）－2－フルオロピリジン（53mg, 0.185mmol）、参考例3で得られた4－（メチルスルホニル）－1－ブタノール（56mg, 0.370mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（89mg, 0.370mmol）のトルエン（10ml）溶液をアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝1：2）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（42mg, 54%）をアモルファス状物質として得た。

IR（ATR）ν：3089, 2950, 2865, 1604, 1573, 1467, 1434, 1394, 1313, 1290, 1270, 1249,

１１９９，１１４７，１１２６，１０８３，１０１２，９６０，９０６，８５４，８１５，７５７，７３８，７０３，６２８，５７６，５３６，４６４，４３７ cm^{-1}．

^{1}H－NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ：１．３８－１．５５（２H，m），１．８５－１．９９（２H，m），２．１４－２．２８（１H，m），２．４５－２．６０（１H，m），２．８８（３H，s），２．９６（２H，t，J＝７．８Hz），４．４６（１H，dd，J＝１１．２，４．２Hz），７．２５－７．３２（１H，m），７．４１（２H，d，J＝８．６Hz），７．５０（２H，d，J＝８．３Hz），７．９８－８．０４（１H，m），８．２０（１H，d，J＝４．９Hz）．

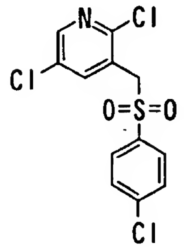
MS（m／z）：４２０（M$^+$＋H）．

HRMS（FAB）：$C_{17}H_{20}O_4NClFS_2$（M$^+$＋H）として

　理論値：４２０．０５０６

　実測値：４２０．０５０９

実施例１０２：<u>２，５－ジクロロ－３－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン</u>



－７８℃にて、２，５－ジクロロニコチン酸メチル（１８８mg，０．９１２mmol）の塩化メチレン（１０ml）溶液に水素化ジイソブチルアルミニウム（１Mヘキサン溶液；１．９２ml）を滴下し、０℃にて３０分間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、セライトを用いたろ過に付した。ろ液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲ

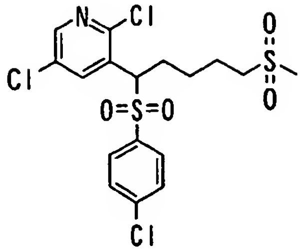
ルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝３：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣（１２８mg）のクロロホルム（１０ml）溶液に塩化チオニル（０．２６ml，３．６０mmol）を加え、５０℃にて６．５時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をブタノール（１０ml）に溶解し、４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（１７１mg，０．８６３mmol）および酢酸カリウム（２１２mg，２．１６mmol）を加え、７０℃にて１９時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサン－ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（１０８mg，３５％）を白色粉末として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０９１，３０６４，２９９８，２９３３，１５８１，１５５０，１４７３，１４１９，１３９２，１３１７，１２８０，１２５５，１２３４，１１７０，１１３５，１０８５，１０６８，１０１０，９１０，８３３，８２１，７６７，７２７，７０９，６４６，５８２，５３９，５０７，４６４，４３０cm^{-1}．

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：４．４９（２H，s），７．４９（２H，d，J＝８．６Hz），７．６２（２H，d，J＝８．８Hz），７．９０（１H，d，J＝２．５Hz），８．３５（１H，d，J＝２．５Hz）．

ＭＳ（m／z）：３３６（M^{+}＋H）．

実施例１０３：<u>２，５－ジクロロ－３－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ピリジン</u>



2，5－ジクロロ－3－（4－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン（70mg，0．208mmol）、参考例3で得られた4－（メチルスルホニル）－1－ブタノール（95mg，0．624mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（151mg，0．624mol）のトルエン（10ml）溶液をアルゴン雰囲気下、3時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝1：1）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（74mg，76％）をアモルファス状物質として得た。

IR（ATR）ν：3091，3060，2931，1581，1546，1475，1413，1313，1278，1209，1124，1083，1049，1012，964，906，871，831，754，705，628，588，532，468cm^{-1}．

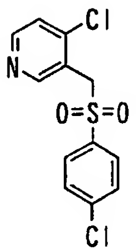
^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：1．38－1．52（2H，m），1．83－1．98（2H，m），2．08－2．20（1H，m），2．49－2．60（1H，m），2．88（3H，s），2．97（2H，t，J＝7．8Hz），4．72（1H，dd，J＝10．9，4．0Hz），7．43（2H，d．J＝8．6Hz），7．53（2H，d，J＝8．6Hz），8．00（1H，d，J＝2．5Hz），8．31（1H，d，J＝2．5Hz）．

MS（m／z）：470（M^+＋H）．

元素分析：$C_{17}H_{18}Cl_3NO_4S_2$・0．25H_2Oとして

理論値：C 42．96％；H 3．92％；Cl 22．38％；
N 2．95％；S 13．49％．
実測値：C 43．02％；H 3．81％；Cl 22．54％；
N 3．01％；S 13．50％．

実施例104：4－クロロ－3－（4－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン



4－クロロ－3－メチルピリジン塩酸塩（402mg，2．45mmol）、N－クロロコハク酸イミド（327mg，2．45mmol）および2，2’－アゾビス（2－メチルプロピオニトリル）（30mg，0．183mmol）の四塩化炭素（15ml）懸濁液を窒素雰囲気下、13時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をブタノール（10ml）に溶解し、4－クロロフェニルスルフィン酸ナトリウム（487mg，2．45mmol）および酢酸カリウム（481mg，4．90mmol）を加え、70℃にて24時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝2：1）溶出部液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（130mg，18％）を白色固体として得た。

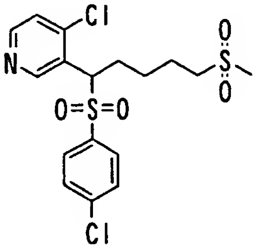
IR（ATR）ν：3060，2917，1708，1573，1556，1475，1413，1403，1311，1280，1232，1189，

１１５５，１１２０，１０７９，１０１２，９３３，８９０，８５４，８３３，８１７，７７７，７４４，７２１，６９４，６３２，５７４，５５７，５１４，４６０cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：４．５６（２H，s），７．２８（１H，d，J＝５．４Hz），７．４８（２H，d，J＝８．３Hz），７．６３（２H，d，J＝８．５Hz），８．４９（１H，d，J＝５．４Hz），８．５４（１H，s）．

MS（m／z）：３０２（M^{+}＋H）．

実施例１０５：４－クロロ－３－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ピリジン



４－クロロ－３－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン（８０mg，０．２６５mmol）、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（８１mg，０．５２９mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（１２８mg，０．５２９mol）のトルエン（１０ml）溶液をアルゴン雰囲気下、３日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：５）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（７４mg，６４％）を白色固体として得た。得られた固体をエーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：１５６－１５７℃.

IR（ATR）ν：３０８７，３０６４，３０１８，２９３３，１５７１，

1473, 1409, 1311, 1270, 1207, 1149, 1076, 1014, 968, 906, 831, 794, 752, 700, 617, 576, 536, 497, 466 cm^{-1}.

^{1}H−NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 1.35−1.60 (2H, m), 1.80−1.99 (2H, m), 2.20−2.33 (1H, m), 2.51−2.65 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90−3.00 (2H, m), 4.80 (1H, dd, J=10.9, 3.8Hz), 7.20 (1H, d, J=5.4Hz), 7.40 (2H, d, J=8.5Hz), 7.52 (2H, d, J=8.6Hz), 8.46 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.80 (1H, s).

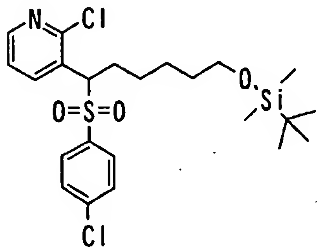
MS (m／z): 436 (M^{+}+H).

元素分析：$C_{17}H_{19}Cl_2NO_4S_2$として

理論値：C　46.79%；H　4.39%；Cl　16.25%；
　　N　3.21%；S　14.70%.

実測値：C　46.88%；H　4.40%；Cl　16.14%；
　　N　3.30%；S　14.52%.

実施例106：3−[6−(tert−ブチルジメチルシリルオキシ)−1−[(4−クロロフェニル)スルホニル]ヘキシル]−2−クロロピリジン



実施例98で得られた2−クロロ−3−(4−クロロフェニルスルホニルメチル)ピリジン (200mg, 0.662mmol)、5−(tert−ブチルジメチルシリルオキシ)ペンタノール (288mg, 1.32mmol) およびシ

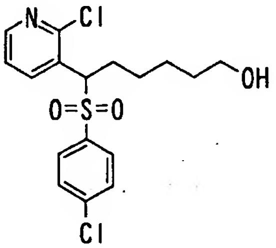
アノメチレントリーｎ－ブチルホスホラン（３１８mg，１．３２mmo l）のトルエン（５m l）溶液をアルゴン雰囲気下、２２時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、１５％酢酸エチル／ヘキサン溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（３０７mg，９２％）を無色油状物質として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９２９，２８５６，１５８１，１５６２，１４７３，１４０９，１３９４，１３５９，１３２１，１２７８，１２５３，１１８４，１１４９，１０８３，１０５８，１０１２，９８５，９２１，８３３，７７５，７５２，７３４，６９０，６２６，５７０，５３４，４６６cm^{-1}．

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．０１（6H, s），０．８６（9H, s），１．１２－１．５０（6H, m），２．０７－２．２０（1H, m），２．４５－２．５７（1H, m），３．５３（2H, t, Ｊ＝６．１Ｈｚ），４．７８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．４，３．８Ｈｚ），７．３１－７．４０（３Ｈ，ｍ），８．７９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），８．０３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．０Ｈｚ），８．３４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．６，２．０Ｈｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：５０２（Ｍ$^{+}$＋Ｈ）．

実施例１０７：６－（４－クロロフェニルスルホニル）－６－（２－クロロピリジン－３－イル）－１－ヘキサノール



氷冷下にて、３－［６－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］ヘキシル］－２－クロロピリジン（２９４mg，０．５８５mmo l）のテトラヒドロフラン（１０m l）溶液に

フッ化テトラブチルアンモニウム（1mol／lテトラヒドロフラン溶液；0．70ml）を加え、室温にて24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝1：1）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（212mg，93％）を無色油状物質として得た。

IR（ATR）ν：3400，2933，2859，1579，1562，1475，1407，1394，1315，1278，1184，1145，1083，1058，1012，821，752，734，690，626，605，570，534，466，412cm^{-1}．

^{1}H−NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：1．15−1．65（8H，m），2．07−2．20（1H，m），2．47−2．58（1H，m），3．59（2H，t，J＝6．4Hz），4．79（1H，dd，J＝11．4，3．8Hz），7．30−7．42（3H，m），7．48（2H，d，J＝8．8Hz），8．03（1H，dd，J＝7．8，2．0Hz），8．34（1H，dd，J＝4．1，1．7Hz）．

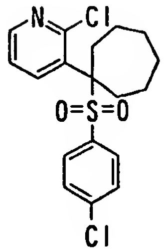
MS（m／z）：388（M^++H）．

HRMS（FAB）：$C_{17}H_{20}O_3NCl_2S$（M^++H）として

理論値：388．0541

実測値：388．0561

実施例108：<u>2−クロロ−3−［1−（4−クロロフェニルスルホニル）シクロヘプチル］ピリジン</u>



－７８℃にて、実施例９８で得られた２－クロロ－３－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン（１４６mg，０．４８３mmol）のジメトキシエタン（５ml）溶液にブチルリチウム（１．５７Mヘキサン溶液；０．６２ml，０．９６６mmol）を滴下した。－７８℃にて、２０分間攪拌後、１，６－ジヨードヘキサン（０．０９５ml，０．５８０mmol）を加えた。反応液を徐々に室温まで昇温し、室温にて４時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、１５％酢酸エチル／ヘキサン溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー（水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用）にて精製し、標記化合物（６０mg，３２％）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン－エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：１６８－１６９℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９２９，２８６１，１５７３，１５５８，１４７３，１４５４，１３９４，１３０３，１２７６，１１３９，１０８３，１０６６，１００８，８４０，８００，７４８，７１１，６４６，６１３，５７４，５２２，４７０，４１２cm^{-1}.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．３０－１．５０（４Ｈ，m），１．５０－１．６６（２Ｈ，m），１．８５－１．９８（２Ｈ，m），２．３３－２．４８（２Ｈ，m），２．９４－３．１０（２Ｈ，m），７．２８

－7．37（3H，m），7．40（2H，d，J＝8．8Hz），7．93（1H，dd，J＝8．1，1．7Hz），8．38（1H，dd，J＝4．5，1．8Hz）．

MS（m／z）：384（M^+＋H）．

元素分析：$C_{18}H_{19}Cl_2NO_2S$として

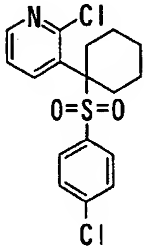
理論値：C 56．25％；H 4．98％；Cl 18．45％；

N 3．64％；S 8．34％．

実測値：C 56．20％；H 4．85％；Cl 18．50％；

N 3．73％；S 8．46％．

実施例109：2－クロロ－3－［1－（4－クロロフェニルスルホニル）シクロヘキシル］ピリジン



－78℃にて、実施例98で得られた2－クロロ－3－（4－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン（156mg，0．516mmol）のジメトキシエタン（5ml）溶液にブチルリチウム（1．57Mヘキサン溶液；0．66ml，1．03mmol）を滴下した。－78℃にて、20分間攪拌後、1，5－ジヨードペンタン（0．092ml，0．619mmol）を加えた。反応液を徐々に室温まで昇温し、室温にて15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、15％酢酸エチル／ヘキサン溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー（水／

アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用）にて精製し、標記化合物（７２ｍｇ，３８％）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン－エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：１２９－１３１℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９２９，２８６１，１５７５，１５５８，１４７５，１４４６，１３９２，１３０３，１２７８，１１４３，１１３０，１０８３，１０５４，１０１０，９１０，８７５，８３３，８０９，７５４，７４２，７４２，７３２，７０３，６４６，６１７，５８０，４９５，４５８ｃｍ$^{-1}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．０５－１．３０（２Ｈ，ｍ），１．３３－１．５０（１Ｈ，ｍ），１．５２－１．７０（１Ｈ，ｍ），１．７５－１．９０（２Ｈ，ｍ），２．０２－２．３０（２Ｈ，ｍ），２．６５－３．６０（２Ｈ，ｍ），７．２９－７．３９（３Ｈ，ｍ），７．４１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），８．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．７Ｈｚ），８．３９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．８Ｈｚ）．

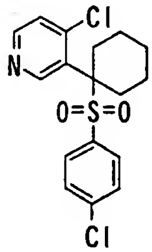
ＭＳ（ｍ／ｚ）：３７０（Ｍ$^{+}$＋Ｈ）．

元素分析：$C_{17}H_{17}Cl_2NO_2S$として

理論値：Ｃ　５５．１４％；Ｈ　４．６３％；Ｃｌ　１９．１５％；
　　Ｎ　３．７８％；Ｓ　８．６６％.

実測値：Ｃ　５５．０６％；Ｈ　４．５５％；Ｃｌ　１９．１５％；
　　Ｎ　３．８７％；Ｓ　８．７６％.

実施例１１０：<u>４－クロロ－３－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）シクロヘキシル］ピリジン</u>



－７８℃にて、実施例１０４で得られた４－クロロ－３－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン（１３８mg，０．４５７mmol）のジメトキシエタン（５ml）溶液にブチルリチウム（１．５７Mヘキサン溶液；０．５８ml，０．９１３mmol）を滴下した。－７８℃にて、２０分間攪拌後、１，５－ジヨードペンタン（０．０６８ml，０．４５７mmol）を加えた。反応液を徐々に室温まで昇温し、室温にて１７時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝２：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー（水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用）にて精製し、標記化合物（３０mg，１８％）を白色固体として得た。得られた固体をエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：１４５－１４７℃.

IR（ATR）ν：２９２９，２８６３，１５７９，１４６９，１４５２，１３９２，１３４６，１３０５，１２８０，１２７０，１２１１，１１４３，１０８１，１０１２，９７５，９３７，９１０，８７１，８２３，７９４，７５４，７２５，６８０，６１７，５８２，５６３，５４７，５０７，４６８ cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：１．１０－１．３０（2H，m），１．３２－１．５０（1H，m），１．６０－１．６９（1H，m），１．７８－

1．89（2H，m），2．01－2．22（2H，m），2．70－3．00（1H，m），3．30－3．70（1H，m），7．23（1H，d，J＝5．4Hz），7．35（2H，d，J＝8．8Hz），7．40（2H，d，J＝8．8Hz），8．41（1H，d，J＝5．1Hz），8．57（1H，s）．

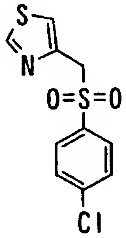
MS（m／z）：370（M^{+}＋H）．

元素分析：$C_{17}H_{17}Cl_{2}NO_{2}S$として

理論値：C　55．14％；H　4．63％；Cl　19．15％；
　　N　3．78％；S　8．66％．

実測値：C　54．99％；H　4．61％；Cl　19．06％；
　　N　3．89％；S　8．72％．

実施例111：4－（4－クロロフェニルスルホニルメチル）チアゾール



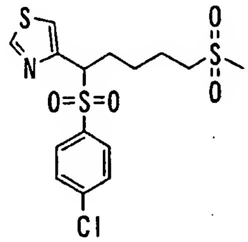
4－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（359mg，1．81mmol）、4－（クロロメチル）チアゾール塩酸塩（307mg，1．81mmol）および酢酸カリウム（354mg，3．61mmol）を1－プロパノール（10ml）に加え、70℃にて21時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて洗浄し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝3：2）溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサン－エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（154mg，31％）を白色粉末として得た。

IR (ATR) ν: 3102, 2969, 2917, 1575, 1504, 1473, 1413, 1396, 1334, 1309, 1257, 1220, 1159, 1122, 1081, 1012, 948, 898, 875, 831, 821, 784, 723, 657, 593, 561, 541, 478, 451, 418 cm^{-1}.

^{1}H−NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 4.64 (2H, s), 7.40−7.50 (3H, m), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s).

MS (m/z): 274 (M^++H).

実施例112：4−[1−(4−クロロフェニルスルホニル)−5−(メチルスルホニル)ペンチル]チアゾール



4−クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（113mg，0.569mmol）、4−（クロロメチル）チアゾール塩酸塩（97mg，0.569mmol）および酢酸カリウム（112mg，1.14mmol）をブタノール（5ml）に加え、70℃にて11時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウムにて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣、参考例3で得られた4−（メチルスルホニル）−1−ブタノール（130mg，0.853mmol）およびシアノメチレントリ−n−ブチルホスホラン（206mg，0.853mmol）のトルエン（10ml）溶液をアルゴン雰囲気下、15時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：

酢酸エチル（＝１：３）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（１１１mg，４８％）を白色固体として得た。白色固体をヘキサン－エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：１２３－１２５℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３１０２，２９３７，１５８１，１５０８，１４７５，１４２１，１３９２，１３１１，１２９５，１２７４，１２３４，１１９７，１１４５，１１３０，１０８５，１０１４，９６４，９３１，８７７，８５０，８２１，７６７，７５０，７０９，６６５，５５７，５３０，４８７，４５５，４２０cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：１．３５－１．５５（２H，m），１．８０－１．９８（２H，m），２．２４－２．３９（１H，m），２．３９－２．５０（１H，m），２．８７（３H，s），２．９１－３．０１（２H，m），４．４８（１H，dd，Ｊ＝１１．２，３．９Hz），７．３８－７．４５（３H，m），７．４７（２H，d，Ｊ＝８．６Hz），８．６５（１H，s）．

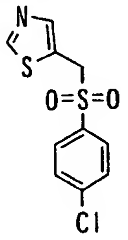
ＭＳ（m／z）：４０８（M^+＋H）．

元素分析：$C_{15}H_{18}ClNO_4S_3$として

理論値：Ｃ　４４．１６％；Ｈ　４．４５％；Ｃｌ　８．６９％；
　　Ｎ　３．４３％；Ｓ　２３．５８％．

実測値：Ｃ　４４．２５％；Ｈ　４．３４％；Ｃｌ　８．５８％；
　　Ｎ　３．５４％；Ｓ　２３．８２％．

実施例１１３：５－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）チアゾール



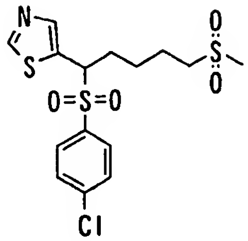
５－メチルチアゾール（３８０mg，３．８３mmol）、Ｎ－クロロコハク酸イミド（５１１mg，３．８３mmol）、２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）（６２mg，０．３８０mmol）および酢酸（０．２２ml，３．８３mmol）の四塩化炭素（１５ml）懸濁液を窒素雰囲気下、１８時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をブタノール（１０ml）に溶解し、４－クロロフェニルスルフィン酸ナトリウム（７６１mg，３．８３mmol）および酢酸カリウム（３７６mg，３．８３mmol）を加え、７０℃にて２３時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（７６mg，７．２％）を淡黄色固体として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０８５，２９７５，２９１５，１６７１，１５７７，１５２１，１４７３，１３９２，１３１３，１２５３，１１９３，１１４３，１０８１，１０１２，９６８，８９４，８７３，８３６，７７３，７２８，７０５，６５１，６２０，６０５，５６５，５４３，４７６，４４３cm^{-1}．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：４．５７（２Ｈ，ｓ），７．４９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．５７（１Ｈ，ｓ），７．６５（２H，d，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．８１（１Ｈ，ｓ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：２７４（M^{+}＋Ｈ）．

実施例１１４：５－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］チアゾール



5－（4－クロロフェニルスルホニルメチル）チアゾール（51mg，0．186mmol）、参考例3で得られた4－（メチルスルホニル）－1－ブタノール（57mg，0．372mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（90mg，0．372mol）のトルエン（10ml）溶液をアルゴン雰囲気下、21時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン：酢酸エチル（＝1：2）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（53mg，70％）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン－エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：95－96℃.

IR（ATR）ν：3099，3021，2942，1575，1513，1473，1392，1351，1299，1272，1240，1201，1174，1137，1085，1012，966，914，873，827，777，746，703，634，613，566，528，470cm^{-1}.

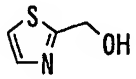
^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：1．445－1．60（2H，m），1．81－1．99（2H，m），2．00－2．12（1H，m），2．50－2．61（1H，m），2．89（3H，s），2．92－3．01（2H，m），4．41（1H，dd，J＝11．1，3．5Hz），7．43（2H，d，J＝8．5Hz），7．47（1H，s），7．52（2H，d，J＝8．5Hz），8．82（1H，s）.

MS（m／z）：408（M^{+}＋H）.

元素分析：$C_{15}H_{18}ClNO_4S_3$として

理論値：C　44．16％；H　4．45％；Cl　8．69％；
N　3．43％；S　23．58％．
実測値：C　44．44％；H　4．38％；Cl　8．75％；
N　3．53％；S　23．41％．

参考例12：チアゾールー2ーメタノール

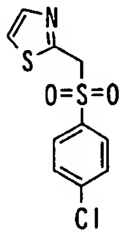


氷冷撹拌下、2ーホルミルチアゾール（483mg，4．27mmol）のメタノール（10ml）溶液に水素化ホウ素ナトリウム（242mg，6．40mmol）を加えた。反応終了を確認後、反応液に水を加え、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に水、酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝1：1）の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（324mg，66％）を白色固体として得た。

^{1}H－NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：3．30－3．70（1H，m），5．14（2H，s），7．32（1H，d，J＝3．4Hz），7．74（1H，d，J＝3．2Hz）．

MS（m／z）：116（M^++H）．

実施例115：2－（4－クロロフェニルスルホニルメチル）チアゾール



チアゾールー2ーメタノール（171mg，1．49mmol）のクロロホルム（15ml）溶液に塩化チオニル（0．33ml，4．47mmol）を加え、

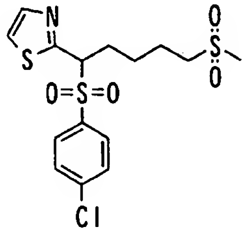
５０℃にて１１時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をブタノール（１０ｍｌ）に溶解し、４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（２９６ｍｇ，１．４９ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（２９２ｍｇ，２．９８ｍｍｏｌ）を加え、７０℃にて２４時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（１６９ｍｇ，４１％）を淡黄色固体として得た。

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９６７，２９１３，１５７３，１４９８，１４７５，１３９４，１３１７，１２８０，１２１８，１１８４，１１４７，１０８１，１０６２，１０１２，９６６，８８７，８２５，７７５，７６３，７３０，７００，６３０，５９９，５６３，５４９，４７８，４４７cm^{-1}．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：４．７９（２Ｈ，ｓ），７．４２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ），７．４７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．６４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：２７４（M^{+}＋Ｈ）．

実施例１１６：<u>２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］チアゾール</u>



２－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）チアゾール（７５ｍｇ，０．２７４ｍｍｏｌ）、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブ

タノール（８３mg，０．５４８mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（１３２mg，０．５４８mol）のトルエン（１０ml）溶液をアルゴン雰囲気下、２０時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン：酢酸エチル（＝１：２）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（８７mg，７８％）を白色固体として得た。得られた固体をエーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：１１８－１１９℃.

IR（ATR）ν：３１３７，３００６，２９１３，１５８３，１４９６，１４７１，１３８８，１３５７，１３１５，１２８４，１２３８，１２０３，１１３５，１０８３，１０４３，１０１０，９７５，８７７，８４２，８０４，７６５，７３６，７０５，６４２，６０１，５７２，５２６，４６８，４３９ cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：１．４０－１．６２（２H，m），１．８０－１．９９（２H，m），２．２２－２．３５（１H，m），２．４８－２．５８（１H，m），２．８８（３H，s），２．９２－３．００（２H，m），４．６１（１H，dd，J＝１１．２，３．７Hz），７．３９－７．４７（３H，m），７．５１（２H，d，J＝８．５Hz），７．６８（１H，d，J＝３．４Hz）．

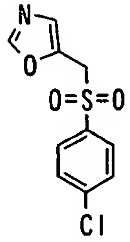
MS（m／z）：４０８（M^{+}+H）．

元素分析：$C_{15}H_{18}ClNO_4S_3$として

理論値：C　４４．１６％；H　４．４５％；Cl　８．６９％；
　　　　N　３．４３％；S　２３．５８％．

実測値：C　４４．３２％；H　４．４０％；Cl　８．７４％；
　　　　N　３．５４％；S　２４．０４％．

実施例１１７：5－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）オキサゾール



オキサゾールー５ーイルメタノール（８５mg，０．８５８mmol）のクロロホルム（１０ml）溶液に塩化チオニル（１８８μl，２．５７mmol）を加え、５０℃にて１．５時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をブタノール（１０ml）に溶解し、４ークロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（１７０mg，０．８５８mmol）、酢酸カリウム（２５２mg，２．５７mmol）およびヨウ化テトラブチルアンモニウム（１５mg）を加え、７０℃にて３日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（８１mg，３７％）を白色固体として得た。

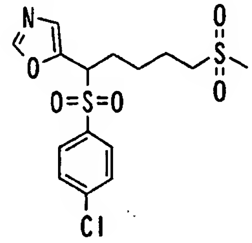
IR（ATR）ν：３１４１，３０８５，２９８３，２９２１，１４７５，１５０６，１４９０，１４７５，１３９６，１３１９，１２８４，１２６３，１２１３，１１７８，１１５１，１１１０，９６８，９２３，８６９，８２３，７６９，７４６，７００，６４４，５５９，５４１，４８２，４５５，４２２ cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：４．４７（２H，s），７．０２（１H，s），７．５２（２H，d，J＝８．８Hz），７．７０（２H，d，J＝８．８Hz），７．８２（１H，s）．

MS（m／z）：２５８（M^{+}＋H）．

実施例１１８：<u>５－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－５－（メチルス</u>

ルホニル）ペンチル］オキサゾール



５－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）オキサゾール（６５ｍｇ，０．２５２ｍｍｏｌ）、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（７７ｍｇ，０．５０４ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（１２２ｍｇ，０．５０４ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍｌ）溶液をアルゴン雰囲気下、１５時間加熱還流した。室温まで冷却後、参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（７７ｍｇ，０．５０４ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（１２２ｍｇ，０．５０４ｍｍｏｌ）を加え、さらにアルゴン雰囲気下、２５時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：３）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（８２ｍｇ，８３％）を白色固体として得た。白色固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：１６４－１６６℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３１３９，２９３７，１５８３，１５０４，１４７５，１３９４，１３１１，１２７６，１１９３，１１４７，１１２８，１１０８，１０８５，１０５４，１０１２，９６８，９４６，９１９，８７１，８５４，８３１，７７１，７５４，７０７，６４９，６２２，５５３，５３２，４９１，４６２cm^{-1}．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：１．４３－１．６０（２Ｈ，ｍ），１．８０－１．９９（２Ｈ，ｍ），２．０６－２．２０（１Ｈ，ｍ），

2．39−2．49（1H，m），2．89（3H，s），2．94−3．01（2H，m），4．29（1H，dd，J＝11．1，4．0Hz），6．96（1H，s），7．48（2H，d，J＝8．3Hz），7．57（2H，d，J＝8．6Hz），7．79（1H，s）．

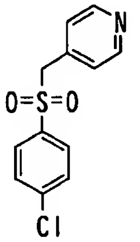
MS（m／z）：392（M^++H）．

元素分析：$C_{15}H_{18}ClNO_5S_2$として

理論値：C　45．97％；H　4．63％；Cl　9．05％；
　　　　N　3．57％；S　16．36％．

実測値：C　45．98％；H　4．79％；Cl　8．96％；
　　　　N　3．66％；S　16．29％．

実施例119：4−（4−クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン



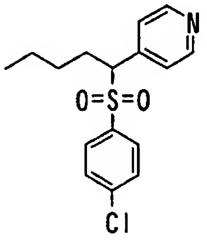
4−クロロメチルピリジン塩酸塩（1．26g，7．65mmol）、4−クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（1．52g，7．65mmol）および酢酸カリウム（1．50g，15．3mmol）の1−プロパノール（50ml）溶液を70℃加熱下8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をショートカラム（シリカゲル、酢酸エチル）に通し溶出液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝2：3）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（1．26g，62％）を白色固体として得た。

^{1}H−NMR（400MHz，$CDCl_3$）δ：4．29（2H，s），7．06（2H，d，J＝6．1Hz），7．47（2H，d，J＝8．8

Hz), 7. 59 (2H, d, J=8. 5Hz), 8. 57 (2H, d, J=6. 1Hz).

MS (m/z): 268 (M^{+}+H).

実施例120：4－［1－（4－クロロフェニルスルホニル）ペンチル］ピリジン



－78℃にて、4－（4－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン（100mg, 0. 374mmol）のテトラヒドロフラン（5ml）溶液にブチルリチウム（1. 57Mヘキサン溶液；0. 29ml, 0. 448mmol）を滴下した。－78℃にて、10分間攪拌後、ヨードブタン（51μl, 0. 448mmol）を加えた。反応液を徐々に室温まで昇温し、室温にて16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝2：1）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（76mg, 63%）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン－エーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：109－111℃.

IR (ATR) ν: 2933, 2859, 1596, 1575, 1558, 1473, 1415, 1392, 1322, 1280, 1238, 1209, 1172, 1145, 1083, 1010, 991, 970, 885, 844,

８２１，７６７，７５４，７３０，７０３，６６７，６３０，５９９，５６５，５２０，４６６，４１０cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：０．８４（３H，t，J＝７．３Hz），１．０９－１．４０（４H，m），２．０７－２．１０（１H，m），２．３７－２．４９（１H，m），３．９８（１H，dd，J＝１１．６，３．５Hz），７．０６（１H，d，J＝６．１Hz），７．３９（２H，d，J＝８．８Hz），７．４８（２H，d，J＝８．６Hz），８．５３（２H，d，J＝６．１Hz）．

MS（m／z）：３２４（M^+＋H）．

元素分析：$C_{16}H_{18}ClNO_2S$として

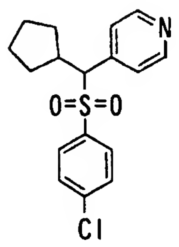
理論値：C　５９．３４％；H　５．６０％；Cl　１０．９５％；

　　N　４．３３％；S　９．９０％.

実測値：C　５９．４１％；H　５．５４％；Cl　１１．１８％；

　　N　４．４７％；S　１０．０９％.

実施例１２１：４－［（４－クロロフェニルスルホニル）（シクロペンチル）メチル］ピリジン



実施例１１９で得られた４－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン（７０mg，０．２６１mmol）、シクロペンタノール（４９μl，０．５３８mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（１２９mg，０．５３８mol）のトルエン（５ml）溶液をアルゴン雰囲気下、３日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液にシクロペンタノール（４９

μｌ，０．５３８ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（１２９ｍｇ，０．５３８ｍｏｌ）を加え、さらにアルゴン雰囲気下、２２時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝２：１）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（７７ｍｇ，８８％）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン－エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：１３３－１３５℃．

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：２９６０，２８６７，１５９４，１５７７，１５５８，１４７３，１４１５，１３９２，１３４２，１３１９，１２７８，１２２４，１１４３，１０８３，１０１０，９９３，９５４，９０２，８４０，８２１，７６７，７５０，７０５，６４２，５９２，５５１，５０７，４６４ｃｍ$^{-1}$．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：０．９２－１．０８（１Ｈ，ｍ），１．４４－１．８３（６Ｈ，ｍ），２．３３－２．４５（１Ｈ，ｍ），２．７８－２．９０（１Ｈ，ｍ），３．８８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ），７．０３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），７．３２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．４３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．４６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）．

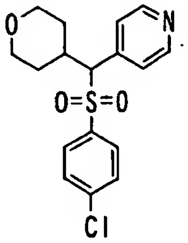
ＭＳ（ｍ／ｚ）：３３６（Ｍ$^+$＋Ｈ）．

元素分析：$C_{17}H_{18}ClNO_2S$として

理論値：Ｃ　６０．８０％；Ｈ　５．４０％；Ｃｌ　１０．５６％；
　　　　Ｎ　４．１７％；Ｓ　９．５５％．

実測値：Ｃ　６０．７６％；Ｈ　５．４４％；Ｃｌ　１０．６８％；
　　　　Ｎ　４．２０％；Ｓ　９．６１％．

実施例１２２：４－［（４－クロロフェニルスルホニル）（テトラヒドロピラン－４－イル）メチル］ピリジン



実施例１１９で得られた４－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン（７０mg，０．２６１mmol）、テトラヒドロピラン－４－オール（５１μl，０．５３８mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（１２９mg，０．５３８mol）のトルエン（５ml）溶液をアルゴン雰囲気下、３日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液にテトラヒドロピラン－４－オール（５１μl，０．５３８mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（１２９mg，０．５３８mol）を加え、さらにアルゴン雰囲気下、２２時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（＝１：２）溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（６５mg，７１％）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン－エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：２０８－２０９℃.

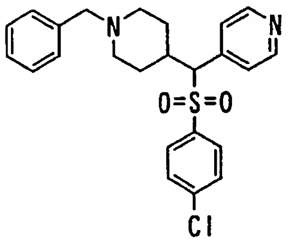
IR（ATR）ν：２８４６，１５９４，１５７３，１５６０，１４７５，１４４０，１４１７，１３９４，１３７１，１３１５，１２７８，１２４５，１２１１，１１８０，１１４３，１０８３，９８９，８７７，８３５，７７３，７５２，７０３，６３０，６０３，５６５，５２４，４７８，４５１cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，$CDCl_3$）δ：１．２２－１．４２（２H，m），１．６０－１．７５（１H，m），２．３０－２．４０（１H，m），２．７８－３．０１（１H，m），３．４１（１H，td，J＝１１．７，２．４Hz），３．５１（１H，td，J＝１１．９，２．０Hz），３．８０－

3．93（1H，m），3．87（1H，d，J＝8．6Hz），3．98－4．06（1H，m），7．00－7．12（2H，m），7．30（2H，d，J＝8．8Hz），7．43（2H，d，J＝8．6Hz），8．47（2H，d，J＝5．4Hz）．

MS（m／z）：352（M^+＋H）．

実施例123：<u>4－［（1－ベンジルピペリジン－4－イル）（4－クロロフェニルスルホニル）メチル］ピリジン</u>



実施例119で得られた4－（4－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン（70mg，0．261mmol）、1－ベンジルピペリジン－4－オール（103mg，0．538mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（129mg，0．538mol）のトルエン（5ml）溶液をアルゴン雰囲気下、3日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に1－ベンジルピペリジン－4－オール（103mg，0．538mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（129mg，0．538mol）を加え、さらにアルゴン雰囲気下、22時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン（＝1：10）溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー（水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用）にて精製し、標記化合物（40mg，35％）をアモルファス状物質として得た。

IR（ATR）ν：2938，2803，2763，1594，1560，

１４７５，１４５２，１４１５，１３６７，１３１７，１２８０，１２１８，１１７６，１１４３，１０８５，１０１２，９７５，８２５，７５０，７４２，６９８，６１７，５６６，５３６，４６４cm^{-1}.

^{1}H－NMR（４００MHz，CDCl$_3$）δ：１．２１－１．３７（２H，m），１．４９－１．７０（１H，m），１．９２－２．０１（１H，m），２．０３－２．１４（１H，m），２．２５－２．３５（１H，m），２．５２－２．６５（１H，m），２．７９－２．８５（１H，m），２．９０－３．００（１H，m），３．４７（２H，s），３．８６（１H，d，J＝８．１Hz），７．０２－７．１２（２H，m），７．２０－７．３８（７H，m），７．４３（２H，d，J＝８．５Hz），８．４５（２H，d，J＝５．４Hz）．

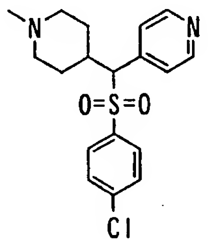
MS（m／z）：４４１（M$^+$＋H）．

HRMS（FAB）：$C_{24}H_{26}O_2N_2ClS$（M$^+$＋H）として

理論値：４４１．１４０４

実測値：４４１．１３８７

実施例１２４：４－［（４－クロロフェニルスルホニル）（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル］ピリジン



実施例１１９で得られた４－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン（７０mg，０．２６１mmol）、１－メチルピペリジン－４－オール（６２μl，０．５３８mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（６２μl，０．５３８mol）のトルエン（５ml）溶液をアルゴン雰

囲気下、３日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に１－メチルピペリジン－４－オール（６２μｌ，０．５３８ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリーｎーブチルホスホラン（１２９ｍｇ，０．５３８ｍｏｌ）を加え、さらにアルゴン雰囲気下、２２時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン（＝１：５０）溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー（水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用）にて精製し、標記化合物（３１ｍｇ，３３％）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサンーエーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：１７６－１７７℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０７７，２９３５，２８５６，２７８６，２７４０，１５９４，１５５６，１４６５，１４５０，１４１３，１３８０，１３４６，１３１５，１２８０，１２４１，１１４５，１０８５，１００８，９７３，８５０，８３５，７９８，７５０，７０５，６１７，５６１，５２８，４７６，４６４，４２４cm^{-1}.

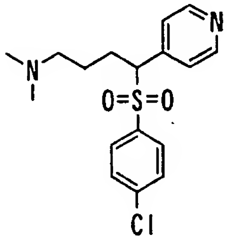
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：１．２２－１．３８（２Ｈ，ｍ），１．５０－１．６８（１Ｈ，ｍ），１．８８－１．９９（１Ｈ，ｍ），２．００－２．１０（１Ｈ，ｍ），２．２５（３Ｈ，ｓ），２．３０－２．４０（１Ｈ，ｍ），２．５０－２．６３（１Ｈ，ｍ），２．７４－２．８３（１Ｈ，ｍ），２．８９－２．９５（１Ｈ，ｍ），３．８６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．０８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），７．３０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．４４（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．４６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：３６５（M^{+}＋Ｈ）．

元素分析：$C_{18}H_{21}ClN_2O_2S$として

理論値：C　59．25％；H　5．80％；Cl　9．72％；
N　7．68％；S　8．79％．
実測値：C　59．00％；H　5．76％；Cl　9．75％；
N　7．61％；S　8．77％．

実施例１２５：<u>４－（４－クロロフェニルスルホニル）－N，N－ジメチル－４－（ピリジン－４－イル）ブチルアミン</u>



実施例１１９で得られた４－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン（７０mg，０．２６１mmol）、３－ジメチルアミノ－１－プロパノール（６２μl，０．５３８mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（１２９mg，０．５３８mol）のトルエン（５ml）溶液をアルゴン雰囲気下、３日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に３－ジメチルアミノ－プロパン－１－オール（６２μl，０．５３８mmol）およびシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（１２９mg，０．５３８mol）を加え、さらにアルゴン雰囲気下、２２時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン（＝１：１０）溶出より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー（水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用）にて精製し、標記化合物（４４mg，４８％）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン－エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：７８－８０℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０８９，２９８５，２９３７，２８０９，２７５７，２５９６，１５８７，１４５５，１４１３，１３９２，１３２２，１２７８，１２０３，１１４５，１０８３，１０４１，１０１０，９９１，９６２，８４６，８２１，７６７，７５４，７０３，６２８，５７８，５３９，５１４，４７２ cm^{-1}.

^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：１．３８－１．４３（２Ｈ，ｍ），２．０５－２．２９（３Ｈ，ｍ），２．１１（６Ｈ，ｓ），２．３９－２．５０（１Ｈ，ｍ），４．０５－４．１３（１Ｈ，ｍ），７．０７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），７．４０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．４８（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ）．

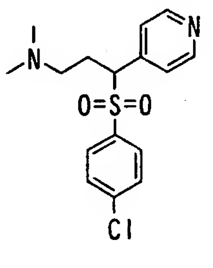
ＭＳ（ｍ／ｚ）：３５３（M^{+}＋Ｈ）．

元素分析：$C_{17}H_{21}ClN_2O_2S$として

理論値：Ｃ　５７．８６％；Ｈ　６．００％；Ｃｌ　１０．０５％；
　　　　Ｎ　７．９４％；Ｓ　９．０９％．

実測値：Ｃ　５７．６２％；Ｈ　５．９２％；Ｃｌ　９．８９％；
　　　　Ｎ　７．９１％；Ｓ　９．１２％．

実施例１２６：３－（４－クロロフェニルスルホニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－（ピリジン－４－イル）プロピルアミン



実施例１１９で得られた４－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）ピリジン（７０ｍｇ，０．２６１ｍｍｏｌ）、２－ジメチルアミノエタノール（５４

μｌ，０．５３８ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（１２９ｍｇ，０．５３８ｍｏｌ）のトルエン（５ｍｌ）溶液をアルゴン雰囲気下、３日間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に２－ジメチルアミノエタノール（５４μｌ，０．５３８ｍｍｏｌ）およびシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（１２９ｍｇ，０．５３８ｍｏｌ）を加え、さらにアルゴン雰囲気下、２２時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン（＝１：１０）溶出より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を高速液体クロマトグラフィー（水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用）にて精製し、標記化合物（４９ｍｇ，５５％）を白色固体として得た。得られた固体をヘキサン－エーテルにて洗浄し、ろ過後、標記化合物を白色粉末として得た。

融点：９１－９２℃.

ＩＲ（ＡＴＲ）ν：３０３１，２９７５，２９４０，２８５７，２８２１，２７９０，１５８７，１５７５，１５５４，１４５９，１４１３，１３８４，１３１３，１２８０，１２４９，１１４３，１０８３，１０４５，１００８，９９１，８４２，８２１，７５９，７２３，７０３，６３０，５７０，５２６，４６８ｃｍ$^{-1}$.

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：２．０５－２．２０（２Ｈ，ｍ），２．１１（６Ｈ，ｓ），２．５９－２．７０（１Ｈ，ｍ），４．３５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．５，３．２Ｈｚ），７．１１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ），７．３９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．５９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），８．５３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ）．

ＭＳ（ｍ／ｚ）：３３９（Ｍ$^+$＋Ｈ）．

元素分析：$C_{16}H_{19}ClN_2O_2S$として

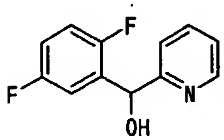
理論値：Ｃ　５６．７１％；Ｈ　５．６５％；Ｃｌ　１０．４６％；

Ｎ　８．２７％；Ｓ　９．４６％.

実測値：C　56．64％；H　5．61％；Cl　10．51％；

　　　N　8．26％；S　9．57％．

参考例13：2－［（2，5－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピリジン

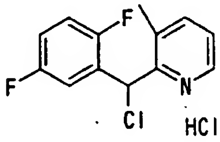


2－ブロモピリジン(572 μl, 6 mmol)のテトラヒドロフラン（10ml）溶液にアルゴン雰囲気下、-78 ℃で、n－ブチルリチウム（3.92 ml, 6 mmol）を滴下し、30分間攪拌した。この褐色溶液に、2，5－ジフルオロベンズアルデヒド（655 μl, 6 mmol）を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標記化合物（120 mg, 9 %）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.45 (1H, br), 6.08 (1H, s), 6.87-7.15 (3H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.65 (1H, m), 8.56 (1H, m).

mp: 65-66 ℃.

参考例14：2－［クロロ－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－3－メチルピリジン塩酸塩



2－ブロモ－3－メチルピリジン（510 mg, 3 mmol）のテトラヒドロフラン（2.0 ml）溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液（1.5 ml, 3 mmol）を滴下し、室温にて60分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2，5－ジフルオロベンズアルデヒド（328

μl, 3 mmol）を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8:1）で精製して、標記化合物を含む混合物を得た。

これに、塩化チオニル（2.0 ml）及びジメチルホルムアミドを一滴加え、室温にて１４時間攪拌した。過剰の塩化チオニルを減圧下留去すると白色沈殿が得られた。これをヘキサン及びジエチルエーテルとトリチュレーションして標記化合物（101 mg, 12 %)を得た。

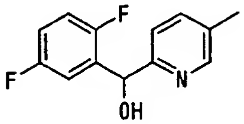
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.37 (3H, s), 6.95-7.10 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.7-7.8 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.72 (1H, d, J=4.9 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1612, 1496, 1294, 1232, 821.

mp: 118-119 ℃.

MS m/z: 254 (M^++H).

参考例１５：2－［（2，5－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］－5－メチルピリジン



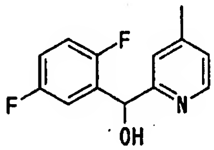
２－ブロモ－５－メチルピリジン（510 mg, 3 mmol）のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液（1.5 ml, 3 mmol）を滴下し、室温にて６０分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で2，５－ジフルオロベンズアルデヒド（328 μl, 3 mmol)を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5:1）で精製して、標記化合物（130 mg, 18 %)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.31 (3H, s), 5.38 (1H, br), 6.04 (1H, s), 6.83-7.18 (4H, m), 7.44 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.37 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 1485, 1178, 1132, 814.

MS m/z: 236 (M^++H).

参考例１６：２－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］－４－メチルピリジン



２－ブロモ－４－メチルピリジン(334 μl, 3 mmol) のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (1.5 ml, 3 mmol) を滴下し、室温にて６０分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で２，５－ジフルオロベンズアルデヒド (328 μl, 3 mmol)を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5:1）で精製して、標記化合物 (456 mg, 65 %)を針状晶として得た。

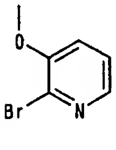
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.30 (3H, s), 5.48 (1H, br-s), 6.02 (1H, s), 6.83-7.13 (5H, m), 8.38 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 3162, 1610, 1481, 1054, 825.

mp: 105-106 ℃.

MS m/z: 236 (M^++H).

参考例１７：２－ブロモ－３－メトキシピリジン



窒素雰囲気下、メタノール（10 ml）に氷冷下水素化ナトリウム（605 mg, 15.1 mmol)をゆっくり加え、２０分後に２－ブロモ－３－ヒドロキシピリジン（2.5 g, 14.4 mmol)のジメチルホルムアミド（20 ml）溶液を加えた。混合液から減圧下にメタノールを留去して、ヨウ化メチル（0.94 ml, 15.1 mmol）を加えて、３時間室温にて攪拌した。

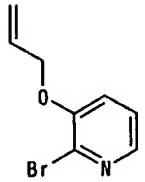
反応液を濃縮乾固した後、水（50 ml)とエーテル（50 ml）を加えた。有機層を分取して、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶液を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8:1）で精製すると、無色針状晶として標記化合物（1.51 g, 56 %）を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.90 (3H, s), 7.12(1H, m), 7.21(1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 7.97 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 1556, 1410, 1076, 1049, 788.

mp: 34 ℃.

参考例１８：3－アリルオキシ－２－ブロモピリジン



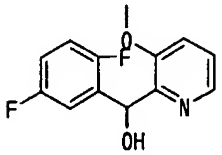
２－ブロモ－３－メトキシピリジンと同様に合成し、油状物質として標記化合物(2.35g, 76%)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.62 (2H, m), 5.33 (1H, dd, J=1.2, 10.4Hz), 5.47 (1H, dd, J=1.2, 17.6Hz), 6.06(1H, m), 7.11 (1H, dd, J=1.2Hz, 8.0Hz), 7.18(1H, dd, J=4.8, 8.0Hz), 7.98 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 1562, 1408, 1282, 1052, 790.

MS m/z: 215 (M^{+}+H).

参考例１９：２－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］－３－メトキシピリジン



２－ブロモ－３－メトキシピリジン（564 mg, 3 mmol)のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液（1.5 ml, 3 mmol）を滴下し、室温にて６０分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で２，５－ジフルオロベンズアルデヒド（328 μl, 3 mmol)を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた針状晶をヘキサンよりトリチュレーションして標記化合物（660 mg, 88 %）を得た。

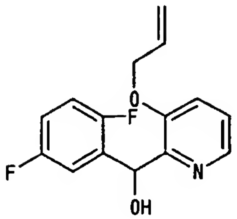
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.71 (3H, s), 5.56 (1H, br, J=6.0 Hz), 6.16 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.75-7.00 (3H, m), 7.14(1H, m), 7.26(1H, m), 8.18 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 3384, 1577, 1488, 1284, 810.

mp: 94-95 ℃.

MS m/z: 252 (M^++H).

参考例２０：３－アリルオキシ－２－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピリジン



３－アリルオキシ－２－ブロモピリジン（642 mg, 3 mmol)のテトラヒドロフ

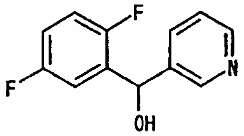
ラン(2 ml)溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液（1.5 ml, 3 mmol）を滴下し、室温にて６０分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で２，５－ジフルオロベンズアルデヒド（328 μl, 3 mmol)を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）で精製して、標記化合物(375 mg, 45 %)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.38 (1H, m), 4.44 (1H, m), 5.16 (1H, m), 5.18 (1H, m), 5.61 (1H, br, J=6.4 Hz), 5.78 (1H, m), 6.17 (1H, d, J=6.0Hz), 6.73-6.96 (3H, m), 7.10 (1H, m), 7.22 (1H, m), 8.19 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 3367, 1575, 1490, 1276, 1180, 795.

MS m/z: 278 (M$^+$+H).

参考例２１：３－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピリジン



３－ブロモピリジン（286 μl, 3 mmol）のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液にアルゴン雰囲気、氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液（1.5 ml, 3 mmol）を滴下し、室温にて６０分間攪拌した。この褐色溶液に、氷冷下で２，５－ジフルオロベンズアルデヒド（328 μl, 3 mmol)を滴下して、室温にまで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を乾燥後、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1）で精製して、標記化合物（296 mg, 45 %）を針状晶として得た。

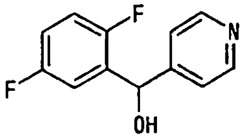
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.76 (1H, br), 6.10 (1H, s), 6.88-6.98 (2H,

m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.70 (1H, m), 8.42 (1H, d, J=4.8Hz), 8.53 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 1486, 1429, 1178, 1130, 739, 707.

mp: 79-80 ℃.

参考例２２：４－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピリジン



参考例２１と同様の方法により、４－ブロモピリジンを用い標記化合物(79mg, 8%)を針状晶として得た。

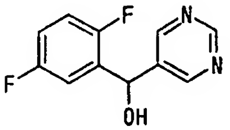
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.08 (1H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.15 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz), 8.48 (1H, dd, J=1.6, 8.4 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1602, 1489, 1415, 1174, 1049, 711.

mp: 120-121 ℃.

MS m/z: 221(M^+)

参考例２３：５－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピリミジン



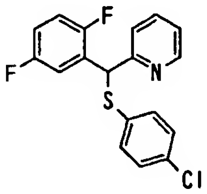
参考例２１と同様の方法により、５－ブロモピリミジンから、標記化合物(117 mg, 18%)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.12 (1H, s), 6.90-7.02 (2H, m), 7.26 (1H, m), 8.70 (2H, s), 9.04 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1}: 3219, 1566, 1489, 1408, 1180, 715.

MS m/z: 205 (M^+-OH)

実施例１２７：2－［［（4－クロロフェニル）チオ］－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン



参考例１３で得られた２－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピリジン（88 mg, 0.40 mmol)を塩化チオニル（2.0 ml）に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え１５時間攪拌した。

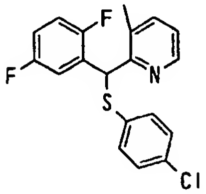
反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。この残渣をジメチルホルムアミド（5 ml）に溶解し、４－クロロベンゼンチオール(79 mg, 0.55 mmol)と炭酸カリウム（226 mg, 1.64 mmol)を窒素雰囲気下加えて５０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(50 ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）に付し、標記化合物（128 mg, 92 %)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.89 (1H, s), 6.80-7.27 (7H, m), 7.38 (1H, d, J=7.6Hz), 7.48 (1H,m), 7.65 (1H, m), 8.63 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 1585, 1488, 1432, 1093, 810.

MS m/z: 348 (M^++H).

実施例１２８：2－［［（4－クロロフェニル）チオ］－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－３－メチルピリジン



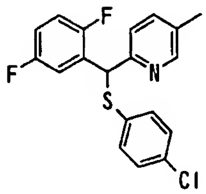
参考例１４で得られた２－［クロロ－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－３－メチルピリジン塩酸塩(94 mg, 0.32 mmol)のジメチルホルムアミド(5ml) 溶液に、４－クロロベンゼンチオール（70 mg, 0.49 mmol）と炭酸カリウム（265 mg, 1.92 mmol）を窒素雰囲気下加えて５０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル（50 ml）を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）に付し、標記化合物（103 mg, 89 %）を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.21 (3H, s), 5.87 (1H, s), 6.77 (1H, m), 7.00-7.19 (5H, m), 7.36 (1H, m), 7.45 (1H, m), 8.45 (1H, dd, J=1.2, 4.8Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1572, 1489, 1093, 810.

MS m/z: 362 (M^++H).

実施例１２９：<u>２－［［（４－クロロフェニル）チオ］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－５－メチルピリジン</u>



参考例１５で得られた２－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］－５－メチルピリジン(125 mg, 0.53 mmol)を塩化チオニル（1.0 ml）に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え１４時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。

この残渣をジメチルホルムアミド（5 ml）に溶解し、４－クロロベンゼンチオール(115 mg, 0.80 mmol）と炭酸カリウム（438 mg, 3.18 mmol）を窒素雰囲気下加えて５０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル（50 ml）を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウ

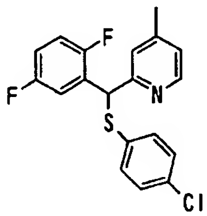
ムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）に付し、標記化合物（120 mg, 66%）を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.29 (3H, s), 5.83 (1H, s), 6.80-6.93 (2H, m), 7.16 (2H,m), 7.20 (2H, m), 7.28 (1H, m), 7:43 (1H, m), 8.41 (1H, d, J=0.8Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1475, 1095, 814.

MS m/z: 362 (M^++H).

実施例１３０：2－［［（4－クロロフェニル）チオ］－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－4－メチルピリジン



参考例１６で得られた２－［（2，5－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］－４－メチルピリジン(235 mg, 0.53 mmol)を塩化チオニル（2.0 ml）に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え１６時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。

この残渣をジメチルホルムアミド（10 ml）に溶解し、４－クロロベンゼンチオール(217 mg, 1.5 mmol）と炭酸カリウム（828 mg, 6.0 mmol）を窒素雰囲気下加えて５０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル（50 ml）を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）に付し、標記化合物（290 mg, 80 %)を油状物質として得た。

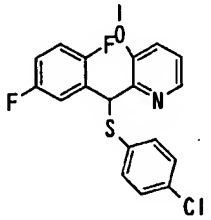
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.31 (3H, s), 5.82 (1H, s), 6.80-7.0 (3H, m),

7.15 (2H, d, J=8.8Hz), 7.16(1H, m), 7.21 (2H, d, J=8.8Hz), 7.45 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=5.6Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1600, 1489, 1475, 1093, 812.

MS m/z: 362 (M^{+}+H).

実施例１３１：2－［［（4－クロロフェニル）チオ］－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－3－メトキシピリジン



参考例１９で得られた2－［（2，5－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］－3－メトキシピリジン(251 mg, 1.0 mmol)を塩化チオニル（2.0 ml）に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え１６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。

この残渣をジメチルホルムアミド（10 ml）に溶解し、4－クロロベンゼンチオール(289 mg, 2.0 mmol)と炭酸カリウム（1.10 g, 8.0 mmol）を窒素雰囲気下加えて５０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル（50 ml）を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）に付し、標記化合物（256 mg, 58%）を油状物質として得た。

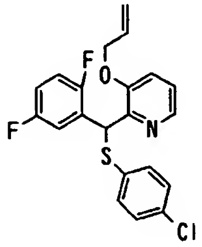
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.77 (3H, s), 6.25 (1H, s), 6.82 (2H, m), 7.15 (2H, d, J=8.4Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (1H, m), 8.24 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 1489, 1423, 1273, 1091, 831.

MS m/z: 378 (M^{+}+H).

実施例１３２：3－アリルオキシ－2－［［（4－クロロフェニル）チオ］－

(2, 5－ジフルオロフェニル) メチル] ピリジン



参考例20で得られた3－アリルオキシ－2－［(2, 5－ジフルオロフェニル) －ヒドロキシメチル] ピリジン(370 mg, 1.33 mmol)を塩化チオニル (2.0 ml) に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。

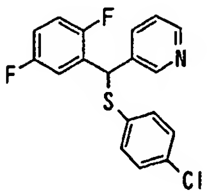
この残渣をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、4－クロロベンゼンチオール(217 mg, 1.5 mmol) と炭酸カリウム (828 mg, 6.0 mmol) を窒素雰囲気下加えて50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル (50 ml) を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10:1) に付し、標記化合物 (256 mg, 68%) を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.46 (2H, m), 5.24 (1H, d, J=10.6Hz), 5.28 (1H, d, J=17.2 Hz), 5.90 (1H, m), 6.29 (1H, d, J=1.2Hz), 6.82 (2H, m), 7.15 (2H, d, J=8.4Hz), 7.06-7.20 (2H, m), 7.24 (2H, d, J=8.4Hz), 7.50 (1H, m), 8.24 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 1572, 1489, 1438, 1276, 1093, 814.

MS m/z: 404 (M^++H).

実施例133：3－［［(4－クロロフェニル) チオ] －(2, 5－ジフルオロフェニル) メチル]ピリジン



参考例２１で得られた３－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピリジン（87 mg, 0.39 mmol)を塩化チオニル（1.0 ml）に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え１４時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。

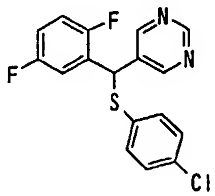
この残渣をジメチルホルムアミド（5 ml）に溶解し、４－クロロベンゼンチオール(84 mg, 0.58 mmol)と炭酸カリウム（323 mg, 2.34 mmol）を窒素雰囲気下加えて５０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル（50 ml）を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1）に付し、標記化合物（131 mg, 96 %）を油状物質として得た。

^{1}H-NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ：5.73（1H, s), 6.84-6.96（2H, m), 7.18（2H, m), 7.19（2H, m), 7.15-7.22（2H, m), 7.71（1H, m), 8.49（1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.58（1H, d, J=2.0Hz).

IR（ATR) cm^{-1}: 1489, 1093, 814, 710.

MS m/z: 348 (M$^+$+H).

実施例１３４：５－［［（４－クロロフェニル）チオ］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリミジン



参考例２３で得られた５－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメ

チル］ピリミジン(111 mg, 0.5 mmol)を塩化チオニル（1.0 ml）に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え１６時間攪拌した。

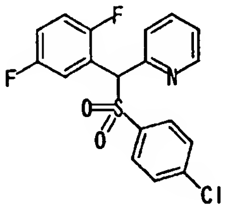
反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。

この残渣をジメチルホルムアミド（5 ml）に溶解し、４－クロロベンゼンチオール(108 mg, 0.75 mmol）と炭酸カリウム（414 mg, 3.0 mmol）を窒素雰囲気下加えて５０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル（50 ml）を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1）に付し、標記化合物と未同定化合物の混合物（202mg）を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.66 (1H, s), 6.96 (2H, m), 7.17-7.34 (5H, d), 8.70 (2H, s), 9.09 (1H, s).

MS m/z: 349 (M^++H).

実施例１３５：2－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン



実施例１２７で得られた２－［［（４－クロロフェニル）チオ］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン（120 mg, 0.345 mmol）のメタノール（12ml）溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(80 mg）を加え、３０％過酸化水素水（6ml）を加えて、２４時間攪拌した。生じた沈殿をろ取して、これをエタノールより再結晶して標記化合物（96 mg, 73%)を無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.93 (1H, s), 6.87-7.00 (2H, m), 7.28 (1H,

m), 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 7.60 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.71 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.59 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 1585, 1484, 1434, 1321, 1147, 817.

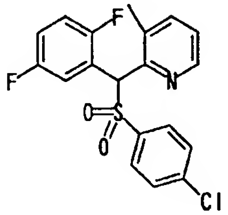
mp: 171-172 ℃.

MS m/z: 380(M^++H).

Anal. calcd for $C_{18}H_{12}ClF_2NO_2S$: C 56.92%; H 3.18%; N 3.69%; S 8.44%; Cl 9.33%; F 10.00%. Found: C 56.76%; H 3.19%; N 3.77%; S 8.55%; Cl 9.27%; F 10.02%.

Fab-MS: 380.0309 (Calcd for $C_{18}H_{13}ClF_2NO_2S$: 380.0324).

実施例１３６：2－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－３－メチルピリジン



実施例１３５と同様の方法により、実施例１２８で得られた２－［［（４－クロロフェニル）チオ］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－３－メチルピリジンより合成し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製（ヘキサン：酢酸エチル=5:1）し、標記化合物（35mg，35%）を無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.36 (3H, s), 6.18 (1H, s), 6.89-7.02 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.37 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.46 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.06 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=4.0 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1571, 1477, 1321, 1151, 1080, 816.

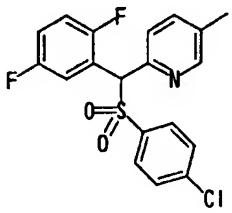
mp: 142-143 ℃.

MS m/z: 394(M^++H).

Anal. calcd for $C_{19}H_{14}ClF_2NO_2S$: C 57.94%; H 3.58%; N 3.56%; S 8.12%;

Cl 9.00%; F 9.65%. Found: C 58.03%; H 3.66%; N 3.78%; S 8.12%; Cl 9.13%; F 9.59%.

実施例１３７：2－［［（4－クロロフェニル）スルホニル］－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－5－メチルピリジン



実施例１３５と同様の方法により、実施例１２９で得られた2－［［（4－クロロフェニル）チオ］－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－5－メチルピリジンより合成し、標記化合物(91 mg, 73%)を無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.33 (3H, s), 5.89 (1H, s), 6.88-7.01 (2H, m), 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.48-7.56 (2H, m), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 7.99 (1H, m), 8.42 (1H, s).

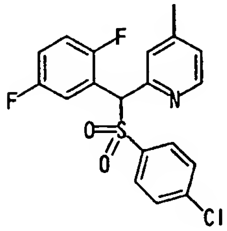
IR (ATR) cm^{-1}: 1574, 1477, 1319, 1147, 1093, 822.

mp: 159-160 ℃.

MS m/z: 394 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{19}H_{14}ClF_2NO_2S$: C 57.94%; H 3.58%; N 3.56%; S 8.12%; Cl 9.00%; F 9.56%. Found: C 57.88%; H 3.61%; N 3.68%; S 8.27%; Cl 9.11%; F 9.70%.

実施例１３８：2－［［（4－クロロフェニル）スルホニル］－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－4－メチルピリジン



実施例１３５と同様の方法により、実施例１３０で得られた２－［［（４－クロロフェニル）チオ］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－４－メチルピリジンより合成し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製（ヘキサン：酢酸エチル=3:1）し、標記化合物（140mg, 95%）を無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.36 (3H, s), 5.88 (1H, s), 6.88-7.02 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (1H, m), 7.52 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.97 (1H, m), 8.43 (1H, d, J=5.2 Hz).

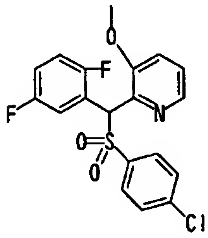
IR (ATR) cm^{-1}: 1600, 1484, 1322, 1149, 1080, 827.

mp: 116-117 ℃.

MS m/z: 394(M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{19}H_{14}ClF_2NO_2S$: C 57.94%; H 3.58%; N 3.56%; S 8.12%; Cl 9.00%; F 9.65%. Found: C 57.80%; H 3.66%; N 3.72%; S 8.29%; Cl 9.05%; F 9.71%.

実施例１３９：２－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－３－メトキシピリジン



実施例１３５と同様の方法により、実施例１３１で得られた２－［［（４－クロロフェニル）チオ］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－３－メトキシピリジンより合成し、エタノールより再結晶し、標記化合物（71mg, 87%）を無色柱状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.72 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.90-7.04 (2H, m), 7.09 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.35 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.

8 Hz), 8.18 (1H, m), 8.30 (1H, m).

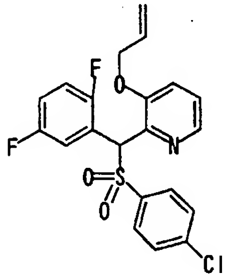
IR (ATR) cm^{-1}: 1576, 1491, 1429, 1323, 1281, 1147, 796.

mp: 184-185 ℃.

MS m/z: 410(M^++H).

Anal. calcd for $C_{19}H_{14}ClF_2NO_3S$: C 55.68%; H 3.44%; N 3.42%; S 7.82%; Cl 8.65%; F 9.27%. Found: C 55.68%; H 3.45%; N 3.60%; S 7.98%; Cl 8.74%; F 9.23%.

実施例１４０：3－アリルオキシ－２－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン



実施例１３５と同様の方法により、実施例１３２で得られた３－アリルオキシ－２－［［（４－クロロフェニル）チオ］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジンより合成し、エタノールより結晶化して、標記化合物（135mg，80%）を無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.38 (1H, m), 4.46 (1H, m), 5.29 (1H, dd, J=1.2, 10.4 Hz), 5.35 (1H, dd, J=1.2, 17.2 Hz), 5.93 (1H, m), 6.68 (1H, s), 6.91-7.04 (2H, m), 7.08 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=4.8, 8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.17 (1H, m), 8.31(1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 1577, 1493, 1319, 1151, 822.

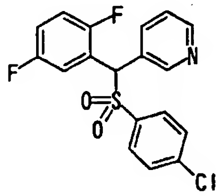
mp: 119-120 ℃.

MS m/z: 436(M^++H).

Anal. calcd for $C_{21}H_{16}ClF_2NO_3S$: C 57.87%; H 3.70%; N 3.21%; S 7.36%;

Cl 8.13%; F 8.72%. Found: C 57.90%; H 3.75%; N 3.37%; S 7.51%; Cl 8.20%; F 8.73%.

実施例１４１：3－［［（4－クロロフェニル）スルホニル］－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン



実施例１３５と同様の方法により、実施例１３３で得られた３－［［（４－クロロフェニル）チオ］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジンより合成し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製（ヘキサン：酢酸エチル=4:1）し、標記化合物（118mg, 86%）を無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.68 (1H, s), 6.91-7.07 (2H, m), 7.34 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.76 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.59 (1H, m).

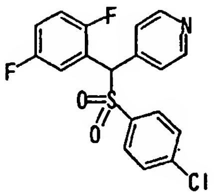
IR (ATR) cm^{-1}: 1574, 1491, 1421, 1327, 1144, 816.

mp: 130-131 ℃.

MS m/z: 380(M^++H).

Anal. calcd for $C_{18}H_{12}ClF_2NO_2S$: C 56.92%; H 3.18%; N 3.69%; S 8.44%; Cl 9.33%; F 10.00%. Found: C 56.87%; H 3.16%; N 3.74%; S 8.51%; Cl 9.34%; F 10.00%.

実施例１４２：4－［［（4－クロロフェニル）スルホニル］－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン



参考例２２で得られた４－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピリジン（75 mg, 0.34 mmol）を塩化チオニル(1.0 ml)に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え１４時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えてさらに濃縮した。

この残渣をジメチルホルムアミド（5 ml）に溶解し、４－クロロベンゼンチオール(74 mg, 0.51 mmol)と炭酸カリウム（281 mg, 2.04 mmol）を窒素雰囲気下加えて５０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル（50 ml）を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1:1）に付し、標記化合物を含む混合物を得た。

このメタノール（12 ml）溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(60 mg）を加え、３０％過酸化水素水（6 ml）を加えて、６５時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（80 ml）を加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4:1-1:1）で精製して標記化合物（51 mg, 39%）を得た。さらにエタノールより再結晶して無色針状晶を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.64 (1H, s), 6.91-7.06 (2H, m), 7.40 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.45 (2H, d, J=4.8 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.70(1H, s), 8.61(2H, d, J=4.8 Hz).

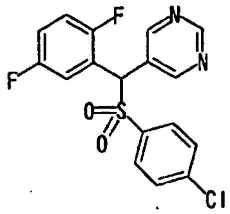
IR (ATR) cm^{-1}: 1595, 1493, 1315, 1147, 1082, 823.

mp: 126-127 ℃.

MS m/z: 380(M^++H).

Anal. calcd for $C_{18}H_{12}ClF_2NO_2S$: C 56.92%; H 3.18%; N 3.69%; S 8.44%; Cl 9.33%; F 10.00%. Found: C 56.66%; H 3.16%; N 3.83%; S 8.58%; Cl 9.32%; F 9.99%.

実施例１４３：２－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリミジン



実施例１３５と同様の方法により、実施例１３４で得られた２－［［（４－クロロフェニル）チオ］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリミジンより合成し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製（ヘキサン：酢酸エチル=5:1）し、標記化合物（71mg, 87% 収率は参考例２３：５－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピリミジンより２工程）を無色柱状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.65 (1H, s), 6.93-7.10 (2H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, m), 8.90 (2H, s), 9.21 (1H, s).

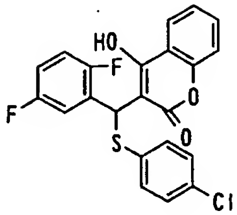
IR (ATR) cm^{-1}: 1560, 1490, 1141, 1080, 825.

mp: 136-137 ℃.

MS m/z: 381 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{17}H_{11}ClF_2N_2O_2S$: C 53.62%; H 2.91%; N 7.36%; S 8.42%; Cl 9.31%; F 9.98%. Found: C 53.64%; H 2.83%; N 7.44%; S 8.61%; Cl 9.34%; F 9.96%.

実施例１４４：３－［［（４－クロロフェニル）チオ］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－４－ヒドロキシクロメン－２－オン



2，5－ジフルオロベンズアルデヒド（109 μl, 1 mmol)、4－ヒドロキシクマリン(162 mg, 1 mmol)、4－クロロチオフェノール（144.6 mg, 1 mmol)のエタノール（4 ml)溶液に室温下、氷酢酸（60 mg, 1 mmol)とピリジン（80.5 μl, 1 mmol)を加えて２４時間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、これを少量のエタノールで洗浄すると標記化合物（345 mg, 80%)を白色固体として得た。

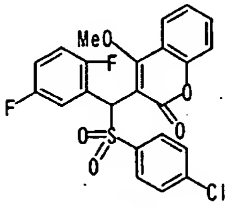
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.16 (1H, s), 6.95-7.12 (3H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.27 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (1H, m), 7.94 (1H, dd, J=1.6, 7.6 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1668, 1620, 1481, 1194, 818.

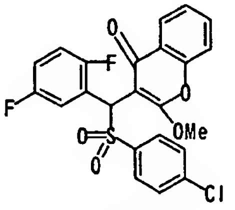
mp: 146-147 ℃.

MS m/z: 431(M^++H).

実施例１４５：3－［［（4－クロロフェニル）スルホニル］－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－4－メトキシクロメン－2－オン（化合物A）及び3－［［（4－クロロフェニル）スルホニル］－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－2－メトキシクロメン－4－オン（化合物B）



化合物A



化合物B

3－［［（4－クロロフェニル）チオ］－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－4－ヒドロキシクロメン－2－オン（118 mg, 0.274 mmol)のベンゼン－メタノール（10：1）溶液に室温で２Ｎトリメチルシリルジアゾメタンのヘ

キサン溶液（0.41 ml, 0.822 mmol）を徐々に加え、さらに５分間攪拌した。酢酸を溶液が無色になるまで加えた後に、反応液を減圧下濃縮した。

これをメタノール（12 ml）に溶解し、３０％過酸化水素水（6 ml)、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(60 mg)を加えて、２０時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（50 ml)を加えて、これを水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5:1-3:1）で精製して、非極性化合物（22 mg, 17%）を針状晶として、また極性化合物（9.0 mg, 7%)はヘキサンから固化させて白色固体として得た。非極性化合物はＮＯＥ（nuclear Overhauser effect、核オーバーハウザー効果）実験の結果、メトキシとクロメノンの５位水素との間にＮＯＥが観測された。また、極性化合物ではクロメノンの芳香環上の水素とＮＯＥは観測されず、ジフルオロベンゼン環上の６位水素との間にＮＯＥが観測されたことから、非極性化合物を３－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－４－メトキシクロメン－２－オン（化合物Ａ）、極性化合物を３－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－２－メトキシクロメン－４－オン（化合物Ｂ）と構造決定した。

化合物Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.13 (3H, s), 6.39 (1H, s), 6.88 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.43 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (1H, m), 7.70 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.73 (1H, m), 8.09 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 1726, 1606, 1493, 1360, 1184, 1085, 768.

mp: 178-179 ℃.

MS m/z: 477 (M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{23}H_{15}ClF_2O_3S$: C 57.93%; H 3.17%; S 6.72%; Cl 7.43%; F 7.97%. Found: C 57.59%; H 3.14%; S 6.85%; Cl 7.52%; F 8.01%.

FAB-MS: 477.0393 (Calcd for $C_{23}H_{16}ClF_2O_5S$: 477.0375).

化合物B

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 4.23 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.89 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.4Hz), 7.4-7.46 (2H, m), 7.63 (1H, m), 7.73 (2H, d, J=8.4Hz), 8.02(1H, m), 8.14 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz).

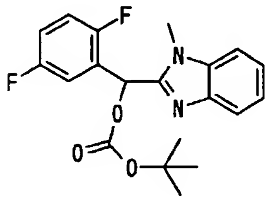
IR (ATR) cm^{-1}: 1621, 1565, 1461, 1384, 1141, 980.

mp: 162-163 ℃.

MS m/z: 477 (M$^+$+H).

FAB-MS: 477.0366 (Calcd for $C_{23}H_{16}ClF_2O_5S$: 477.0375).

参考例２４：2－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－１－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール



２，５－ジフルオロベンズアルデヒド（164 μl, 1.5 mmol)、１－メチルベンゾイミダゾール（132 mg, 1 mmol)、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（252 μl, 1.1 mmol)のアセトニトリル(3 ml)溶液を室温下、２０時間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、これをヘキサンからトリチュレーションし標記化合物（310 mg, 83%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.45 (9H, s), 3.86 (3H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.22-7.35 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.0Hz).

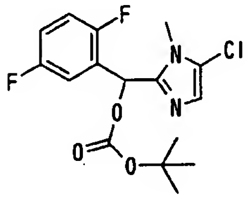
IR (ATR) cm^{-1}: 1733, 1492, 1270, 1257, 1137, 852.

mp: 163-164 ℃.

MS m/z: 375 (M$^+$+H).

参考例２５：2－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）－（２，５－ジフ

ルオロフェニル) メチル] －１－メチル－５－クロロ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール



２，５－ジフルオロベンズアルデヒド (327 μl, 3 mmol)、5－クロロ－１－メチルイミダゾール (187 μg, 2 mmol)、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート (504 μl, 2.2 mmol)のアセトニトリル(6 ml)溶液を室温下、２０時間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、これをヘキサンからトリチュレーションし標記化合物 (472 mg, 66%)を白色固体として得た。

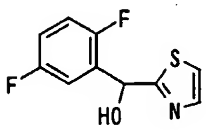
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 3.67 (3H, s), 6.88-7.1 (4H, m), 7.39 (1H, m)

IR (ATR) cm^{-1}: 1739, 1496, 1257, 1149, 1080, 858.

mp: 125-126 ℃.

MS m/z: 359 (M^++H).

参考例２６：２－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］チアゾール



２－ブロモチアゾール (180 μg, 2 mmol)のテトラヒドロフラン (10 ml)溶液に、-78℃で、n-ブチルリチウム (1.40 ml, 2.2 mmol)を滴下し１０分間攪拌した後に、２，５－ジフルオロベンズアルデヒド (238 μl, 2.2 mmol)を加え、攪拌しながら徐々に０℃まで昇温した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、エーテルを加えた。エーテル層を水、飽和食塩水で洗浄した後に、無水

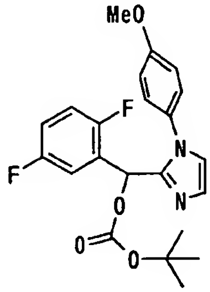
硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1）より精製し標記化合物（358 mg, 79%）を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.77 (1H, d, J= 4.0 Hz), 6.33 (1H, d, J= 4.0 Hz), 6.95-7.10 (2H, m), 7.24 (1H, m), 7.34 (1H, d, J= 3.6 Hz), 7.75 (1H, d, J= 3.6 Hz),

IR (ATR) cm^{-1}: 3224, 1489, 1238, 1172, 1128, 818.

MS m/z: 228 (M^++H).

参考例２７：<u>２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－１－(４－メトキシフェニル)－１Ｈ－ベンゾイミダゾール</u>



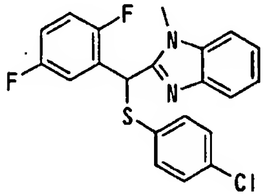
２，５－ジフルオロベンズアルデヒド（327 μl, 3 mmol）、１－（４－メトキシフェニル）イミダゾール（348 mg, 2 mmol）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（504 μl, 2.2 mmol)のアセトニトリル(6 ml)溶液を室温下、２０時間攪拌した。これを濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5:1-1:1）により精製し標記化合物（774 mg, 93%)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40 (9H, s), 3.86 (3H, s), 6.76 (1H, s), 6.90-7.00 (4H, m), 7.02 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.26 (2H, m), 7.33 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 1741, 1513, 1494, 1243, 1155, 858, 835.

MS m/z: 417 (M^++H).

実施例１４６：2－［［（4－クロロフェニル）チオ］－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－1－メチル－1H－ベンゾイミダゾール



参考例２４で得られた２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－１－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール (204 mg, 0.545 mmol) にトリフルオロ酢酸 (2.0 ml)を加え、３０分間室温にて攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。

この残渣を塩化チオニル (1.0 ml)に溶解し、１滴のジメチルホルムアミドを加え、室温にて１６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。

残渣をジメチルホルムアミド (5.0 ml)に溶解し、４－クロロベンゼンチオール (118 mg, 0.82 mmol)、炭酸カリウム (451 mg, 3.27 mmol)を加えて、５０℃で２時間攪拌した。室温まで放置したのち、エチルエーテル (60 ml)を加えて、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1-5:1）で精製して、標記化合物 (195 mg, 89%)を無色油状物質として得た。

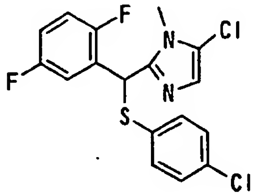
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.67 (3H, s), 5.91 (1H, s), 6.87-6.93 (2H, m), 7.19 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.25-7.33 (3H, m), 7.60 (1H, m), 7.85 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 1492, 1388, 1238, 193, 820.

MS m/z: 401 (M^{+}+H).

実施例１４７：2－［［（4－クロロフェニル）チオ］－（2，5－ジフルオロ

フェニル）メチル］－１－メチル－５－クロロ－１Ｈ－イミダゾール



参考例２５で得られた２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－１－メチル－５－クロロ－１Ｈ－イミダゾール（404 mg, 1.13 mmol）にトリフルオロ酢酸（10 ml)を加え、３時間室温にて攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。

この残渣を塩化チオニル（2.0 ml)に溶解し、１滴のジメチルホルムアミドを加え、室温にて17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。

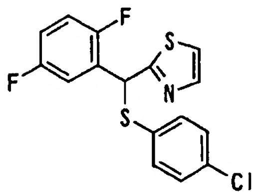
残渣をジメチルホルムアミド（5.0 ml)に溶解し、４－クロロベンゼンチオール（244 mg, 1.69 mmol)、炭酸カリウム（936 mg, 6.78 mmol)を加えて、５０℃で２時間攪拌した。室温まで放置したのち、エチルエーテル（60 ml)を加えて、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1-5:1）で精製して、標記化合物（195 mg, 89%)を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.57 (3H, s), 5.67 (1H, s), 6.89-6.95 (2H, m), 6.97 (1H, s), 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 1490, 1473, 1162, 1012, 821, 806.

MS m/z: 386 (M$^+$+H).

実施例１４８：２－［［（４－クロロフェニル）チオ］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］チアゾール



参考例２６で得られた２－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］チアゾール（348 mg, 1.53 mmol)を塩化チオニル（1.5 ml)に溶解し、１滴のジメチルホルムアミドを加え、室温にて14時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。

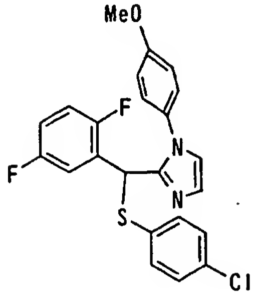
残渣をジメチルホルムアミド（10.0 ml)に溶解し、４－クロロベンゼンチオール（332 mg, 2.3 mmol)、炭酸カリウム（845 mg, 6.12 mmol)を加えて、５０℃で２時間撹拌した。室温まで放置したのち、エチルエーテル（60 ml)を加えて、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1-6:1）で精製して、標記化合物（130 mg, 24%)を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.04 (1H, s), 6.90-7.06 (2H, m), 7.22 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.15-7.35 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=3.2 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1489, 1475, 1093, 1012, 817, 725.

MS m/z: 354 (M$^+$+H).

実施例１４９：<u>２－［［（４－クロロフェニル）チオ］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－１－（４－メトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール</u>



参考例２７で得られた２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－１－（４－メトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール（667 mg, 1.6 mmol）にトリフルオロ酢酸（10 ml）を加え、３時間室温にて撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。

この残渣を塩化チオニル（2.0 ml）に溶解し、１滴のジメチルホルムアミドを加え、室温にて17時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジオキサンを加えさらに減圧下濃縮した。

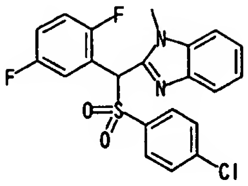
残渣をジメチルホルムアミド（5.0 ml）に溶解し、４－クロロベンゼンチオール（347 mg, 2.4 mmol）、炭酸カリウム（1.32 g, 9.6 mmol）を加えて、５０℃で２時間撹拌した。室温まで放置したのち、エチルエーテル（60 ml）を加えて、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1-5:1）で精製して、エタノールより結晶化して標記化合物（535 mg, 75%）を無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.86 (3H, s), 5.57 (1H, s), 6.8-6.9 (3H, m), 6.91 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.11 (2H, d, J=6.8 Hz), 7.16 (1H, s), 7.81 (1H, m).

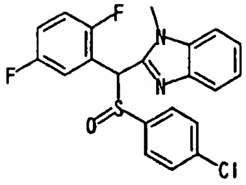
IR (ATR) cm^{-1}: 1513, 1475, 1240, 1037, 821.

MS m/z: 443 (M^++H).

実施例１５０：<u>２－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－１－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（化合物Ａ）及び２－［［（４－クロロフェニル）スルフィニル］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－１－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（化合物Ｂ）</u>



化合物A



化合物B

実施例１４６で得られた２－［［（４－クロロフェニル）チオ］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－１－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール（190 mg, 0.474 mmol）のメタノール（12 ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(60 mg)を加え、３０％過酸化水素水（6 ml)を加えて、１７時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（60 ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=6:1-4:1）で精製して、非極性化合物（化合物Ａ）（48 mg, 23%)を針状晶として、極性化合物（化合物Ｂ）（23 mg, 12%)を白色固体として得た。

化合物Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.90 (3H, s), 6.14 (1H, s), 6.9-7.1 (2H, m), 7.26-7.42 (3H, m), 7.39 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.16 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 1726, 1606, 1493, 1360, 1184, 1085, 768.

mp: 213-214 ℃.

MS m/z: 433 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{21}H_{15}ClF_2N_2OS$: C 58.27%; H 3.49%; N 6.47%; S 7.41%; Cl 8.19%; F 8.78%. Found: C 58.08%; H 3.62%;N 6.53%; S 7.35%; Cl 8.10%; F 8.74%.

化合物Ｂ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.35 (1/2*3H, s), 3.78 (1/2*3H, s), 5.52 (1/2*1H, s), 5.57 (1/2*1H, s), 6.78-7.1 (2H, m), 7.2-7.4(7H, m), 7.76-7.95

(2H, m).

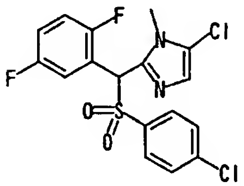
IR (ATR) cm^{-1}: 1490, 1238, 1054, 820, 731.

mp: 130-131 ℃.

MS m/z: 417 (M^{+}+H).

FAB-MS: 477.0646 (Calcd for $C_{21}H_{16}ClF_2N_2OS$: 477.0640).

実施例１５１：２－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－１－メチル－５－クロロ－１Ｈ－イミダゾール



実施例１４７で得られた２－［［（４－クロロフェニル）チオ］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－１－メチル－５－クロロ－１Ｈ－イミダゾール（141 mg, 0.37 mmol）のメタノール（12 ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(60 mg)を加え、３０％過酸化水素水（6 ml)を加えて、64 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（60 ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをエタノールから結晶化させて、標記化合物（103 mg, 67%)を無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.71 (3H, s), 5.88 (1H, s), 6.93-7.08 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.43 (4H, s), 7.98 (1H, m).

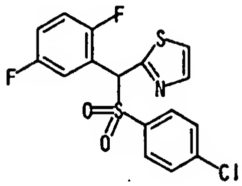
IR (ATR) cm^{-1}: 1490, 1467, 1313, 1149, 1079, 818, 729.

mp: 179-180 ℃.

MS m/z: 417 (M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{17}H_{12}Cl_2F_2N_2O_2S$: C 48.90%; H 2.93%; N 6.71%; S 7.68%; Cl 16.99%; F 9.11%. Found: C 48.90%; H 2.93%; N 6.77%; S 7.80%; Cl 17.02%; F 9.19%.

実施例１５２：2－［［（4－クロロフェニル）スルホニル］－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］チアゾール



実施例１４８で得られた２－［［（4－クロロフェニル）チオ］－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］チアゾール（124 mg, 0.35 mmol）のメタノール(6.0 ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物（30 mg)を加え、３０％過酸化水素水（3 ml)を加えて、15 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(60 ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをエタノールから結晶化させて、標記化合物（91 mg, 67%)を無色柱状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.21 (1H, s), 6.92-7.08 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.94 (1H, m).

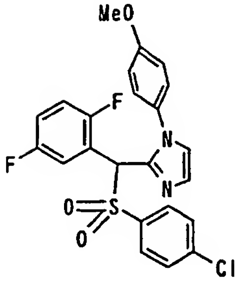
IR (ATR) cm^{-1}: 1488, 1319, 1149, 1076, 817, 727.

mp: 163-164 ℃.

MS m/z: 386 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{16}H_{10}ClF_2NO_2S_2$: C 49.81%; H 2.61%; N 3.63%; S 16.62%; Cl 9.19%; F 9.85%. Found: C 49.98%; H 2.61%; N 3.77%; S 16.60%; Cl 9.25%; F 9.87%.

実施例１５３：2－［［（4－クロロフェニル）スルホニル］－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－1－（4－メトキシフェニル）－1H－イミダゾール



実施例１４９で得られた２－［［（４－クロロフェニル）チオ］－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－１－（４－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール(118 mg, 0.27 mmol）のメタノール（12 ml)溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物（60 mg)を加え、３０％過酸化水素水（6 ml)を加えて、64 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（60 ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧下濃縮した。これをエタノールから結晶化させて、標記化合物（76 mg, 60%)を無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.89 (3H, s), 5.83 (1H, s), 6.93-7.05 (4H, m), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.15 (1H, m).

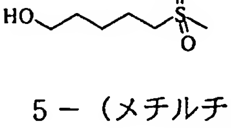
IR (ATR) cm^{-1}: 1513, 1492, 1332, 1155, 836.

mp: 150-151 ℃.

MS m/z: 475 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{23}H_{17}ClF_2N_2O_3S$: C 58.13%; H 3.61%; N 5.90%; S 6.75%; Cl 7.47%; F 8.00%. Found: C 58.09%; H 3.51%; N 5.99%; S 6.88%; Cl 7.48%; F 8.06%.

参考例２８：<u>５－（メチルスルホニル）－１－ペンタノール</u>

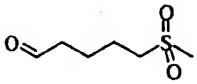


５－（メチルチオ）－１－ペンタノール（682 mg, 5.08 mmol）のジクロロメ

タン（25 ml）溶液に３－クロロ過安息香酸（2.10 g, 12.2 mmol）を加え室温にて2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣にジエチルエーテルを加え、水にて抽出した。有機層を水にて2回抽出後、水層を合わせて減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール＝19：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（517 mg, 3.11 mmol, 61 %）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50-1.67 (4H, m), 1.84-1.94 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.03 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.68 (2H, t, J = 6.1 Hz).

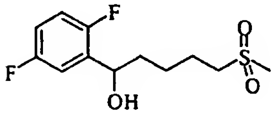
参考例２９：５－（メチルスルホニル）ペンタナール



５－（メチルスルホニル）－１－ペンタノール（344 mg, 2.07 mmol）、ジメチルスルホキシド（0.441 ml, 6.21 mmol）及びトリエチルアミン（1.15 ml, 8.28 ml）のジクロロメタン（15 ml）溶液に0℃にて三酸化硫黄ピリジン錯塩（659 mg, 4.14 mmol）を加え、室温にて3時間撹拌した。反応液を水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（183 mg, 1.11 mmol, 54 %）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.76-1.97 (4H, m), 2.55 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.91 (3H, s), 3.04 (2H, t, J = 7.8 Hz), 9.79 (1H, s).

参考例３０：１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）－１－ペンタノール



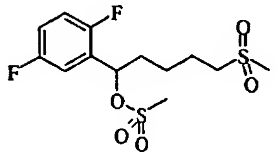
１－ブロモ－２，５－ジフルオロベンゼン（0.151 ml, 1.34 mmol）のテトラ

ヒドロフラン（5 ml）溶液を-78℃にて攪拌し、n－ブチルリチウムのヘキサン溶液（0.843 ml, 1.34 mmol）を加えた。反応混合物を-78℃にて５－（メチルスルホニル）ペンタナール（183 mg, 1.11 mmol）のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に加え、同温にて30分間攪拌した。反応混合物を室温まで昇温後、ジエチルエーテルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル＝1：2溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（116 mg, 0.42 mmol, 37 %）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.49-1.69 (2H, m), 1.71-1.97 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.01 (2H, t, J = 8.1 Hz), 5.02 (1H, t, J = 6.2 Hz), 6.88-7.01 (2H, m), 7.16-7.22 (1H, m).

MS m/z: 296 (M^++NH_4).

参考例３１：1－（2，5－ジフルオロフェニル）－5－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート

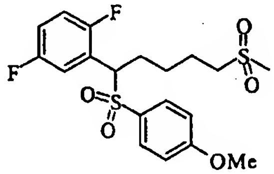


１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）－１－ペンタノール（278 mg, 1.00 mmol）のジクロロメタン（5 ml）溶液に、0℃にてトリエチルアミン（0.209 ml, 1.50 mmol）、次いで塩化メタンスルホニル（0.115 ml, 1.50 mmol）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（278 mg, 0.78 mmol, 78 %）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48-1.71 (2H, m), 1.85-1.98 (3H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.02 (2H, t, J = 7.8 Hz), 5.82 (1H, dd, J = 8.6, 5.1 Hz), 7.01-7.19 (3H, m).

MS m/z: 374 (M^++NH_4).

実施例１５４：<u>１，４－ジフルオロ－２－［１－［（４－メトキシフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン</u>



１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（139 mg, 0.39 mmol）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2 ml）溶液に、４－メトキシベンゼンチオール（0.058 ml, 0.47 mmol)、次いで炭酸カリウム（81 mg, 0.59 mmol)を加え、室温にて15時間振とうした。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をメタノール（2 ml）に溶解し、0℃にてオキソン（カリウムペルオキソモノサルファートコンパウンド、$2KHSO_5$ $KHSO_4$ K_2SO_4）（480 mg, 0.78 mmol）の水（2 ml）溶液を加えた。反応混合物を室温にて3時間振とう後、ジクロロメタンを加え水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取用高速液体クロマトグラフィー（水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用）にて精製し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（86 mg, 0.20 mmol, 51 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34-1.52 (2H, m), 1.79-1.95 (2H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.92-2.99 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.48 (1H, dd, J = 11.0, 2.9 Hz), 6.80-6.89 (1H, m), 6.87 (2H, d, J

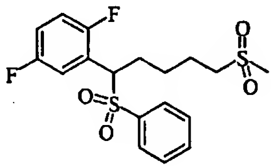
= 8.8 Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2951, 1595, 1496, 1271, 1132, 1084, 1022, 970.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{22}F_2O_5S_2$: C, 52.76; H, 5.13; F, 8.79. Found: C, 52.57; H, 5.13; F, 8.71.

MS m/z: 433 (M^++H).

実施例１５５：１，４－ジフルオロ－２－［５－（メチルスルホニル）－１－（フェニルスルホニル）ペンチル］ベンゼン

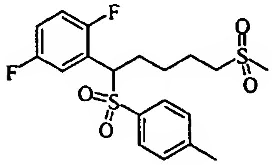


実施例１５４と同様の方法により、１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）とチオフェノール（0.037 ml, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（83 mg, 0.21 mmol, 58 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34-1.52 (2H, m), 1.79-1.97 (2H, m), 2.07-2.20 (1H, m), 2.44-2.55 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.90-3.01 (2H, m), 4.51 (1H, dd, J = 10.9, 3.6 Hz), 6.75-6.84 (1H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.19-7.27 (1H, m), 7.38-7.46 (2H, m), 7.55-7.65 (3H, m).

MS m/z: 420 (M^++NH_4).

実施例１５６：１，４－ジフルオロ－２－［１－［（４－メチルフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン



実施例１５４と同様の方法により、１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５

－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（139 mg, 0.39 mmol）とｐ－トルエンチオール（58 mg, 0.47 mmol）を用い、標記化合物（65 mg, 0.16 mmol, 40 %）を白色粉末として得た。

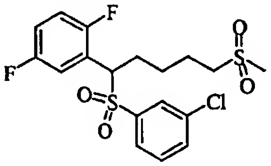
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.33-1.51 (2H, m), 1.77-1.96 (2H, m), 2.03-2.16 (1H, m), 2.37-2.51 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 4.49 (1H, dd, J = 11.1, 3.8 Hz), 6.79-6.88 (1H, m), 6.94-7.02 (1H, m), 7.19-7.26 (1H, m), 7.21 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 7.8 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2943, 1597, 1498, 1269, 1142, 1084, 957, 868.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{22}F_2O_4S_2$: C, 54.79; H, 5.32; F, 9.12. Found: C, 54.67; H, 5.30; F, 9.10.

MS m/z: 417 (M^++H).

実施例１５７：<u>２－［１－［（３－クロロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン</u>

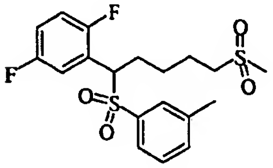


実施例１５４と同様の方法により、１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）と３－クロロベンゼンチオール（0.041 ml, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（6.3 mg, 0.014 mmol, 4 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34-1.54 (2H, m), 1.79-1.97 (2H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 2.41-2.56 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90-3.03 (2H, m), 4.51 (1H, dd, J = 10.6, 3.4 Hz), 6.78-6.90 (1H, m), 6.95-7.06 (1H, m), 7.19-7.29 (1H, m), 7.36 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.56 (1H, s).

MS m/z: 437 (M^++H).

実施例１５８：<u>１，４－ジフルオロ－２－［１－［（３－メチルフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン</u>

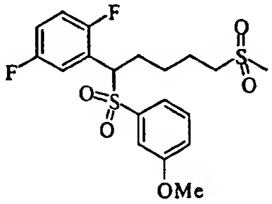


実施例１５４と同様の方法により、１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）とｍ－トルエンチオール（0.043 ml, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（26 mg, 0.062 mmol, 17 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.33-1.52 (2H, m), 1.78-1.96 (2H, m), 2.03-2.19 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.39-2.51 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.91-2.99 (2H, m), 4.50 (1H, dd, J = 11.0, 3.4 Hz), 6.78-6.86 (1H, m), 6.93-7.02 (1H, m), 7.19-7.33 (2H, m), 7.36-7.44 (3H, m).

MS m/z: 417 (M^++H).

実施例１５９：<u>１，４－ジフルオロ－２－［１－［（３－メトキシフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン</u>



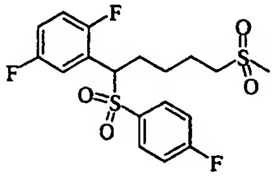
実施例１５４と同様の方法により、１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）と３－メトキシベンゼンチオール（0.044 ml, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（25 mg, 0.059 mmol, 16 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34-1.51 (2H, m), 1.79-1.95 (2H, m), 2.06-2.

18 (1H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.52 (1H, dd, J = 11.5, 4.6 Hz), 6.80-6.87 (1H, m), 6.94-7.01 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21-7.29 (1H, m), 7.32 (1H, t, J = 8.1 Hz).

MS m/z: 433 (M^{+}+H).

実施例１６０：１，４－ジフルオロ－２－［１－［（４－フルオロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン

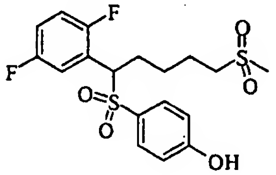


実施例１５４と同様の方法により、１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）と４－フルオロベンゼンチオール（0.038 ml, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（35 mg, 0.083 mmol, 23 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.38-1.53 (2H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.08-2.20 (1H, m), 2.47-2.57 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.92-3.02 (2H, m), 4.50 (1H, dd, J = 11.0, 4.4 Hz), 6.78-6.88 (1H, m), 6.95-7.02 (1H, m), 7.05-7.13 (2H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.57-7.64 (2H, m).

MS m/z: 438 (M^{+}+NH_4).

実施例１６１：４－［［１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］スルホニル］フェノール



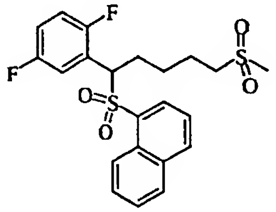
実施例１５４と同様の方法により、１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）

と４－メルカプトフェノール（45 mg, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（63 mg, 0.15 mmol, 42 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34-1.52 (2H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.03-2.18 (1H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 4.47 (1H, dd, J = 10.8, 3.2 Hz), 5.44 (1H, s), 6.78-6.87 (1H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.19-7.28 (1H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz).

MS m/z: 419 (M^++H).

実施例１６２：１－［［１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］スルホニル］ナフタレン



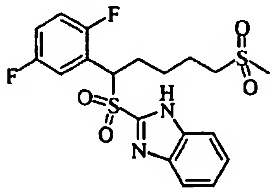
実施例１５４と同様の方法により、１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）と１－ナフタレンチオール（57 mg, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（48 mg, 0.11 mmol, 29 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.29-1.46 (2H, m), 1.72-1.90 (2H, m), 2.13-2.26 (1H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 2.83 (3H, s), 2.82-2.93 (2H, m), 4.79 (1H, dd, J = 11.3, 3.9 Hz), 6.66-6.75 (1H, m), 6.87-6.94 (1H, m), 7.24-7.31 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.58-7.62 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.73 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS m/z: 453 (M^++H).

実施例１６３：２－［［１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルス

ルホニル）ペンチル］スルホニル］－１Ｈ－ベンゾイミダゾール

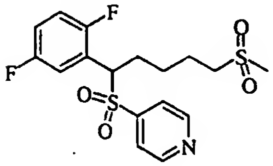


実施例１５４と同様の方法により、１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）と２－メルカプトベンゾイミダゾール（54 mg, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（62 mg, 0.14 mmol, 39 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.28-1.53 (2H, m), 1.78-1.96 (2H, m), 2.17-2.30 (1H, m), 2.42-2.53 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.88-3.02 (2H, m), 5.03 (1H, dd, J = 11.3, 3.9 Hz), 6.90-7.04 (2H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.50 (1H, br s), 7.90 (1H, br s), 10.08 (1H, br s).

MS m/z: 443 (M$^+$+H).

実施例１６４：４－［［１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］スルホニル］ピリジン



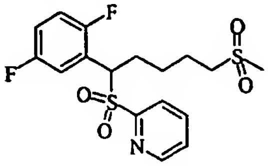
実施例１５４と同様の方法により、１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）と４－メルカプトピリジン（40 mg, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（38 mg, 0.093 mmol, 26 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.27-1.60 (2H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.13 (1H, m), 2.35-2.48 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90-3.04 (2H, m), 4.56 (1H, dd, J = 10.6, 4.3 Hz), 6.78-6.85 (1H, m), 6.95-7.03 (1H, m), 7.22-7.30

(1H, m), 7.45 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.75 (2H, d, J = 5.2 Hz).

MS m/z: 404 (M^++H).

実施例165：2－［［1－（2，5－ジフルオロフェニル）－5－（メチルスルホニル）ペンチル］スルホニル］ピリジン

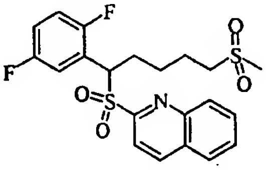


実施例154と同様の方法により、1－（2，5－ジフルオロフェニル）－5－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）と2－メルカプトピリジン（40 mg, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（72 mg, 0.18 mmol, 50 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.36-1.52 (2H, m), 1.78-1.96 (2H, m), 2.10-2.21 (1H, m), 2.35-2.46 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.90-3.03 (2H, m), 5.11 (1H, dd, J = 10.9, 3.8 Hz), 6.82-6.91 (1H, m), 6.92-6.98 (1H, m), 7.24-7.31 (1H, m), 7.48-7.54 (1H, m), 7.79-7.87 (2H, m), 8.75 (1H, d, J = 4.6 Hz).

MS m/z: 404 (M^++H).

実施例166：2－［［1－（2，5－ジフルオロフェニル）－5－（メチルスルホニル）ペンチル］スルホニル］キノリン



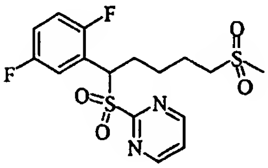
実施例154と同様の方法により、1－（2，5－ジフルオロフェニル）－5－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）と2－キノリンチオール（58 mg, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（90 mg, 0.20 mmol, 55 %）を無色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.39-1.59 (2H, m), 1.80-1.99 (2H, m), 2.13-2.

26 (1H, m), 2.42-2.53 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.91-3.02 (2H, m), 5.33 (1H, dd, J = 11.1, 3.1 Hz), 6.74-6.82 (1H, m), 6.88-6.96 (1H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.72 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.86-7.92 (3H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS m/z: 454 (M^++H).

実施例１６７：２－［［１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］スルホニル］ピリミジン

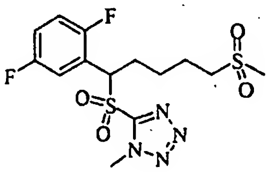


実施例１５４と同様の方法により、１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）と２－メルカプトピリミジン（40 mg, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（55 mg, 0.14 mmol, 38 %）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.38-1.60 (2H, m), 1.79-1.98 (2H, m), 2.11-2.25 (1H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90-3.02 (2H, m), 5.31 (1H, dd, J = 10.5, 3.4 Hz), 6.89-7.02 (2H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.91 (2H, d, J = 4.9 Hz).

MS m/z: 405 (M^++H).

実施例１６８：５－［［１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］スルホニル］－１－メチル－１Ｈ－テトラゾール



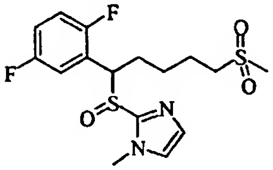
実施例１５４と同様の方法により、１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）

と1－メチル－5－メルカプト－1，2，3，4－テトラゾール（42 mg, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（75 mg, 0.18 mmol, 52 %）を無色油状物質として得た。

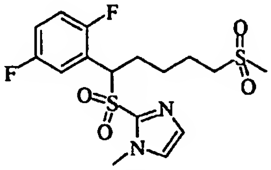
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43-1.65 (2H, m), 1.82-2.01 (2H, m), 2.18-2.31 (1H, m), 2.49-2.60 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.92-3.06 (2H, m), 4.10 (3H, s), 5.12 (1H, dd, J = 11.0, 3.7 Hz), 7.03-7.22 (3H, m).

MS m/z: 409 (M^++H).

実施例１６９：2－［［1－（2，5－ジフルオロフェニル）－5－（メチルスルホニル）ペンチル］スルフィニル］－1－メチル－1H－イミダゾール（化合物A）及び2－［［1－（2，5－ジフルオロフェニル）－5－（メチルスルホニル）ペンチル］スルホニル］－1－メチル－1H－イミダゾール（化合物B）



化合物A



化合物B

実施例１５４と同様の方法により、1－（2，5－ジフルオロフェニル）－5－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）と2－メルカプト－1－メチルイミダゾール（41 mg, 0.36 mmol）を用い、標記化合物A（45 mg, 0.12 mmol, 32 %）を黄色油状物質として、標記化合物B（47 mg, 0.11 mmol, 32 %）を無色油状物質として得た。

化合物A

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45-1.67 (2H, m), 1.82-2.02 (2H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 2.41-2.52 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.92-3.08 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.91 (1H, dd, J = 11.1, 4.5 Hz), 6.78-6.84 (1H, m), 6.90 (1H, s), 6.93-7.01 (2H, m), 7.12 (1H, s).

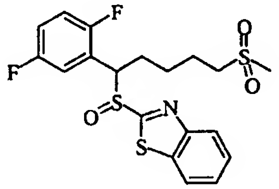
MS m/z: 391 (M^++H).

化合物B

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.37-1.66 (2H, m), 1.81-1.96 (2H, m), 2.12-2.23 (1H, m), 2.45-2.56 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.91-3.03 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.89 (1H, dd, J = 10.9, 4.0 Hz), 6.93 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.97-7.08 (3H, m), 7.19 (1H, d, J = 0.7 Hz).

MS m/z: 407 (M$^+$+H).

実施例１７０：2－［［1－（2，5－ジフルオロフェニル）－5－（メチルスルホニル）ペンチル］スルフィニル］－1，3－ベンゾチアゾール

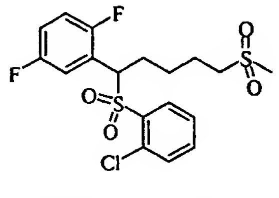


実施例１５４と同様の方法により、１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）と２－メルカプトベンゾチアゾール（60 mg, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（78 mg, 0.18 mmol, 49 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.37-1.48 (2H, m), 1.72-1.91 (2H, m), 2.09-2.29 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.85-2.95 (2H, m), 4.66 (1H, dd, J = 10.5, 4.1 Hz), 7.01-7.08 (3H, m), 7.48-7.50(2H, m), 7.87-8.08 (2H, m).

MS m/z: 444 (M$^+$+H).

実施例１７１：2－［1－［（2－クロロフェニル）スルホニル］－5－（メチルスルホニル）ペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン



参考例３１で得られた１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルス

ルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）のN，N－ジメチルホルムアミド（2 ml）溶液に、２－クロロベンゼンチオール（0.041 ml, 0.36 mmol）、次いで炭酸カリウム（62 mg, 0.45 mmol）を加え、室温にて4時間振とうした。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

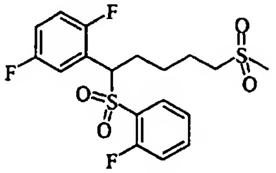
得られた残渣をメタノール（2 ml）に溶解し、0℃にてオキソン（カリウムペルオキソモノサルファートコンパウンド、$2KHSO_5$ $KHSO_4$ K_2SO_4）（439 mg, 0.71 mmol）の水（2 ml）溶液を加えた。反応混合物を室温にて14時間振とう後、ジクロロメタンを加え水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をジクロロメタン（4 ml）に溶解し、0℃にて３－クロロ過安息香酸(95 mg, 0.36 mmol）を加えた。反応混合物を室温にて4時間振とう後、1規定水酸化ナトリウム溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取用高速液体クロマトグラフィー（水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用）にて精製し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（59 mg, 0.14 mmol, 38 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.39-1.60 (2H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.91-3.02 (2H, m), 5.13 (1H, dd, J = 10.7, 3.7 Hz), 6.79-6.87 (1H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 7.23-7.33 (2H, m), 7.46-7.55 (2H, m), 8.75 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz).

MS m/z: 437 (M^++H).

実施例１７２：<u>１，４－ジフルオロ－２－［１－［（２－フルオロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン</u>

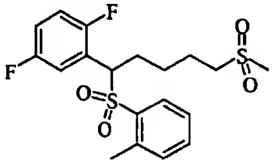


実施例171と同様の方法により、1－（2，5－ジフルオロフェニル）－5－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）と2－フルオロベンゼンチオール（0.040 ml, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（71 mg, 0.17 mmol, 47 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.39-1.60 (2H, m), 1.80-1.98 (2H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.44-2.54 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.84 (1H, dd, J = 10.7, 4.4 Hz), 6.78-6.85 (1H, m), 6.90-6.96 (1H, m), 7.10-7.21 (2H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.52-7.60 (2H, m).

MS m/z: 421 (M^++H).

実施例173：1，4－ジフルオロ－2－［1－［（2－メチルフェニル）スルホニル］－5－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン

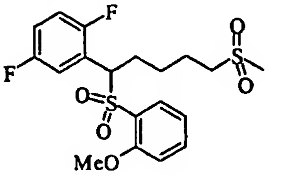


実施例171と同様の方法により、1－（2，5－ジフルオロフェニル）－5－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）とo－トルエンチオール（0.042 ml, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（38 mg, 0.091 mmol, 25 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.33-1.55 (2H, m), 1.79-1.95 (2H, m), 2.09-2.21 (1H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.92-2.98 (2H, m), 4.61 (1H, dd, J = 11.2, 3.4 Hz), 6.75-6.82 (1H, m), 6.89-6.97 (1H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.22-7.31 (2H, m), 7.43 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.0 Hz).

MS m/z: 417 (M^++H).

実施例１７４：１，４－ジフルオロ－２－［１－［（２－メトキシフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン

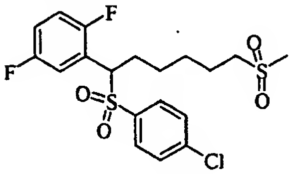


実施例１７１と同様の方法により、１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル＝メタンスルホナート（127 mg, 0.36 mmol）と２－メトキシベンゼンチオール（0.044 ml, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（52 mg, 0.12 mmol, 33 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.33-1.55 (2H, m), 1.78-1.96 (2H, m), 2.06-2.17 (1H, m), 2.36-2.47 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 4.00 (3H, s), 5.13 (1H, dd, J = 11.2, 3.2 Hz), 6.78-6.95 (3H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.46-7.53 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz).

MS m/z: 433 (M^++H).

実施例１７５：２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－６－（メチルスルホニル）ヘキシル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（100 mg, 0.33 mmol）と参考例２８で得られた５－（メチルスルホニル）－１－ペンタノール（110 mg, 0.66 mmol）のトルエン（2 ml）溶液にシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（177 mg, 0.66 mmol）のトルエン（1 ml）溶液を加えた後、16時間加熱還流した。反応混合物を室温ま

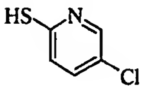
で冷却した後、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝3：2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（140 mg, 0.31 mmol, 94 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.22-1.38 (2H, m), 1.39-1.56 (2H, m), 1.73-1.86 (2H, m), 2.03-2.16 (1H, m), 2.41-2.52 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.95 (2H, t, J = 7.9 Hz), 4.50 (1H, dd, J = 11.5, 3.2 Hz), 6.80-6.89 (1H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2949, 1500, 1475, 1317, 1294, 1275, 1136, 1084, 964, 752.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{21}ClF_2O_4S_2$: C, 50.61; H, 4.69; Cl, 7.86; F, 8.43; S, 14.22. Found: C, 50.59; H, 4.67; Cl, 8.04; F, 8.39; S, 14.15.

参考例３２：５－クロロ－２－ピリジンチオール

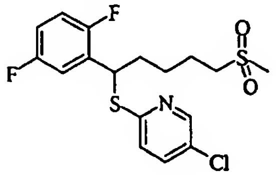


２，５－ジクロロピリジン（296 mg, 2.00 mmol）のエタノール（4 ml）溶液にチオ尿素（152 mg, 2.00 mmol）を加えた後、18時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水酸化カリウム（198 mg, 3.00 mmol）の水（1 ml）溶液を加え、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、ジクロロメタンにて洗浄した。水層を酢酸にて酸性とした後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（83 mg, 0.57 mmol, 29 %）を黄色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.35 (1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.4 Hz).

MS m/z: 146 (M^++H).

実施例１７６：５－クロロ－２－［［１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］チオ］ピリジン



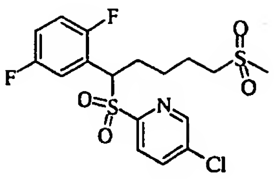
参考例３０で得られた１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）－１－ペンタノール（100 mg, 0.36 mmol）のジクロロメタン（5 ml）溶液に、0℃にてトリエチルアミン（0.060 ml, 0.43 mmol）、次いで塩化メタンスルホニル（0.033 ml, 0.43 mmol）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN，N－ジメチルホルムアミド（4 ml）溶液に、５－クロロ－２－ピリジンチオール（52 mg, 0.36 mmol）、次いで炭酸カリウム（62 mg, 0.45 mmol）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（116 mg, 0.29 mmol, 79 %）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.39-1.64 (2H, m), 1.83-2.17 (4H, m), 2.88 (3H, s), 2.92-3.06 (2H, m), 5.20 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.84-6.92 (1H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J = 8.6, 0.7 Hz), 7.11-7.18 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 8.37 (1H, dd, J = 2.5, 0.7 Hz).

MS m/z: 406 (M^++H).

実施例１７７：５－クロロ－２－［［１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］スルホニル］ピリジン



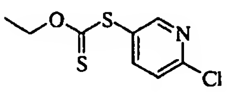
5－クロロ－2－［［1－（2，5－ジフルオロフェニル）－5－（メチルスルホニル）ペンチル］チオ］ピリジン（100 mg, 0.25 mmol）のメタノール（2 ml）溶液に、0℃にてオキソン（カリウムペルオキソモノサルファートコンパウンド、$2KHSO_5$ $KHSO_4$ K_2SO_4）（303 mg, 0.49 mmol）の水（2 ml）溶液を加えた。反応混合物を室温にて22時間振とう後、ジクロロメタンを加え水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（61 mg, 0.14 mmol, 56 %）を無色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.37-1.53 (2H, m), 1.80-1.97 (2H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 7.5 Hz), 5.07 (1H, dd, J = 11.1, 3.8 Hz), 6.86-7.02 (2H, m), 7.23-7.31 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.2 Hz).

Anal. Calcd for $C_{17}H_{18}ClF_2NO_4S_2$ $0.25H_2O$: C, 46.15; H, 4.21; F, 8.59; N, 3.17; S, 14.50. Found: C, 46.38; H, 4.11; F, 8.40; N, 3.20; S, 14.22.

MS m/z: 438 (M^++H).

参考例３３：<u>ジチオ炭酸Ｓ－（６－クロロ－３－ピリジル）Ｏ－エチル</u>



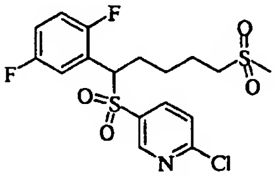
５－アミノ－２－クロロピリジン（643 mg, 3.00 mmol）を1規定塩酸（10 ml）に溶解し、-5℃にて亜硝酸ナトリウム（207 mg, 3.00 mmol）の水（1 ml）溶液を滴下した。反応混合物を60℃にて30分間攪拌した後、同温にてジチオ炭酸Ｏ－

エチルカリウム（481 mg, 3.00 mmol）の水（1 ml）溶液を滴下した。反応混合物を80℃にて1時間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝49：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（148 mg, 0.63 mmol, 21 %）を黄色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.63 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz).

MS m/z: 234 (M^++H).

実施例１７８：<u>２－クロロ－５－［［１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］スルホニル］ピリジン</u>



ジチオ炭酸Ｓ－（６－クロロ－３－ピリジル）Ｏ－エチル（145 mg, 0.62 mmol）のエタノール（3 ml）溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液（3 ml）を加え、80℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水を加え、ジクロロメタンにて洗浄した。水層を酢酸にて酸性とした後、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、６－クロロ－３－ピリジンチオールを黄色固体として得た。

参考例３０で得られた１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）－１－ペンタノール（173 mg, 0.62 mmol）のジクロロメタン（5 ml）溶液に、0℃にてトリエチルアミン（0.130 ml, 0.93 mmol）、次いで塩化メタンスルホニル（0.060 ml, 0.78 mmol）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、

ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN，N－ジメチルホルムアミド（6 ml）溶液に、6－クロロ－3－ピリジンチオール、次いで炭酸カリウム（107 mg, 0.78 mmol）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をジクロロメタン（5 ml）に溶解し、0℃にて3－クロロ過安息香酸（214 mg, 1.24 mmol）を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（187 mg, 0.43 mmol, 69 %）を白色粉末として得た。

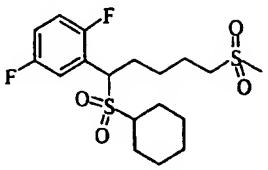
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40-1.57 (2H, m), 1.84-1.98 (2H, m), 2.11-2.22 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.93-3.02 (2H, m), 4.48 (1H, dd, J = 10.4, 3.8 Hz), 6.82-6.91 (1H, m), 7.00-7.07 (1H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.4 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3059, 1566, 1495, 1446, 1279, 1161, 1107, 829.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{18}ClF_2NO_4S_2$: C, 46.63; H, 4.14; Cl, 8.10; F, 8.68; N, 3.20; S, 14.64. Found: C, 46.36; H, 4.29; Cl, 8.08; F, 8.65; N, 3.25; S, 14.57.

MS m/z: 438 (M^++H).

実施例179：2－［1－（シクロヘキシルスルホニル）－5－（メチルスルホニル）ペンチル］－1，4－ジフルオロベンゼン



参考例３０で得られた１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）－１－ペンタノール（100 mg, 0.36 mmol）のジクロロメタン（3 ml）溶液に、0℃にてトリエチルアミン（0.072 ml, 0.52 mmol）、次いで塩化メタンスルホニル（0.033 ml, 0.43 mmol）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のアセトニトリル（3 ml）溶液に、シクロヘキサンチオール（0.066 ml, 0.54 mmol）、次いで炭酸セシウム（176 mg, 0.54 mmol）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタンを加え、飽和食塩水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。

得られた残渣をジクロロメタン（3 ml）に溶解し、0℃にて３－クロロ過安息香酸（113 mg, 0.43 mmol）を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝3：2溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（53 mg, 0.13 mmol, 36 %）を白色粉末として得た。

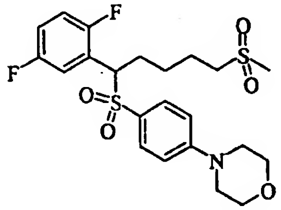
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.03-1.27 (3H, m), 1.30-1.70 (5H, m), 1.78-2.10 (7H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.90-3.02 (2H, m), 4.54 (1H, dd, J = 11.1, 2.6 Hz), 7.04-7.15 (2H, m), 7.36-7.42 (1H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 2931, 1495, 1273, 1126, 1117, 976.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{26}F_2O_4S_2$: C, 52.92; H, 6.41; F, 9.30; S, 15.70. Found: C, 52.85; H, 6.31; F, 9.34; S, 15.53.

MS m/z: 409 (M^{+}+H).

実施例１８０：４－〔４－［［１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］スルホニル］フェニル］モルホリン



実施例１６０で得られた１，４－ジフルオロ－２－［１－［（４－フルオロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン（40 mg, 0.095 mmol）のジメチルスルホキシド（0.5 ml）溶液に、モルホリン（0.012 ml, 0.14 mmol）、次いで１－メチルピペリジン（0.017 ml, 0.14 mmol）を加え、80℃にて24時間放置した。反応混合物を分取用高速液体クロマトグラフィー（水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用）にて精製し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（43 mg, 0.088 mmol, 92 %）を白色粉末として得た。

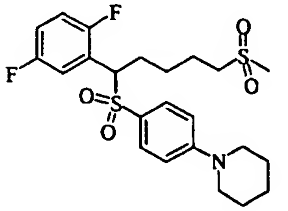
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.31-1.51 (2H, m), 1.77-1.94 (2H, m), 2.02-2.14 (1H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 3.28 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.85 (4H, t, J = 4.9 Hz), 4.47 (1H, dd, J = 10.6, 3.5 Hz), 6.78 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.83-6.90 (1H, m), 6.94-7.01 (1H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.44 (2H, d, J = 9.0 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2962, 1591, 1498, 1271, 1131, 1090, 976, 926.

Anal. Calcd for $C_{22}H_{27}F_2NO_5S_2$: C, 54.19; H, 5.58; F, 7.79; N, 2.87; S, 13.15. Found: C, 53.93; H, 5.53; F, 7.90; N, 2.87; S, 13.17.

MS m/z: 488 (M^{+}+H).

実施例１８１：１－［４－［［１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］スルホニル］フェニル］ピペリジン



実施例１８０と同様の方法により、１，４－ジフルオロ－２－［１－［（４－フルオロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン（100 mg, 0.24 mmol）とピペリジン（0.035 ml, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（83 mg, 0.17 mmol, 71%）を白色粉末として得た。

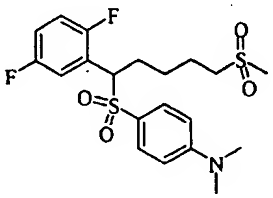
^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.30-1.51 (2H, m), 1.56-1.72 (6H, m), 1.76-1.93 (2H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.88-3.00 (2H, m), 3.34 (4H, br s), 4.45 (1H, dd, J = 11.5, 3.4 Hz), 6.75 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.82-6.90 (1H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 9.0 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2935, 1591, 1495, 1282, 1122, 1090.

Anal. Calcd for $C_{23}H_{29}F_2NO_4S_2$: C, 56.89; H, 6.02; F, 7.82; N, 2.88; S, 13.21. Found: C, 56.73; H, 5.99; F, 7.88; N, 2.93; S, 13.22.

MS m/z: 486 (M$^+$+H).

実施例１８２：４－［１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－メチルスルホニルペンチルスルホニル］－N，N－ジメチルアニリン



実施例１８０と同様の方法により、１，４－ジフルオロ－２－［１－［（４－

フルオロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン（100 mg, 0.24 mmol）とジメチルアミン塩酸塩（58 mg, 0.71 mmol）を用い、標記化合物（83 mg, 0.19 mmol, 78%）を白色粉末として得た。

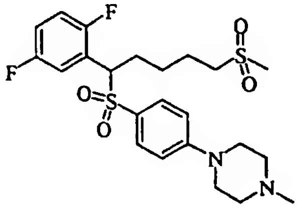
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.30-1.50 (2H, m), 1.76-1.93 (2H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.88-3.00 (2H, m), 3.03 (6H, s), 4.45 (1H, dd, J = 11.2, 2.9 Hz), 6.55 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.82-6.91 (1H, m), 6.93-7.01 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 9.0 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2941, 1603, 1496, 1284, 1269, 1230, 1138, 1088.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{25}F_2NO_4S_2$: C, 53.91; H, 5.66; F, 8.53; N, 3.14; S, 14.39. Found: C, 53.61; H, 5.61; F, 8.51; N, 3.06; S, 14.35.

MS m/z: 446 (M$^+$+H).

実施例１８３：<u>１－［４－［［１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－（メチルスルホニル）ペンチル］スルホニル］フェニル］－４－メチルピペラジン</u>



実施例１８０と同様の方法により、１，４－ジフルオロ－２－［１－［（４－フルオロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン（100 mg, 0.24 mmol）と１－メチルピペラジン（0.040 ml, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（68 mg, 0.14 mmol, 57 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.31-1.51 (2H, m), 1.77-1.94 (2H, m), 2.02-2.13 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.36-2.48 (1H, m), 2.53 (4H, t, J = 5.1 Hz), 2.87 (3H, s), 2.88-3.00 (2H, m), 3.34 (4H, t, J = 5.1 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 11.0, 3.7 Hz), 6.77 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.82-6.90 (1H, m), 6.92-7.01

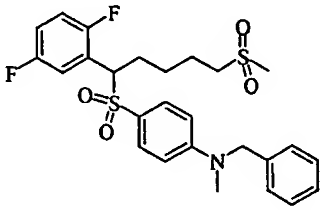
(1H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.41 (2H, d, J = 9.0 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1595, 1495, 1292, 1134, 1090, 1003, 968.

Anal. Calcd for $C_{23}H_{30}F_2N_2O_4S_2$: C, 55.18; H, 6.04; F, 7.59; N, 5.60; S, 12.81. Found: C, 54.92; H, 5.92; F, 7.66; N, 5.60; S, 12.80.

MS m/z: 501 (M^++H).

実施例１８４：N－ベンジル－４－［１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５－メチルスルホニルペンチルスルホニル］－N－メチルアニリン



実施例１８０と同様の方法により、１，４－ジフルオロ－２－［１－［（４－フルオロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン（100 mg, 0.24 mmol）とN－ベンジルメチルアミン（0.046 ml, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（34 mg, 0.065 mmol, 27 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.30-1.50 (2H, m), 1.76-1.93 (2H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.88-3.00 (2H, m), 3.11 (3H, s), 4.46 (1H, dd, J = 11.4, 3.5 Hz), 4.58 (1H, d, J = 17.5 Hz), 4.63 (1H, d, J = 17.5 Hz), 6.60 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.78-6.86 (1H, m), 6.89-6.98 (1H, m), 7.12 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.24-7.35 (3H, m), 7.35 (2H, d, J = 9.0 Hz).

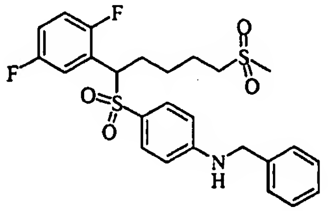
IR (ATR) cm^{-1}: 1593, 1493, 1390, 1281, 1124, 1088.

Anal. Calcd for $C_{26}H_{29}F_2NO_4S_2$: C, 59.86; H, 5.60; F, 7.28; N, 2.69; S, 12.29. Found: C, 59.74; H, 5.52; F, 7.35; N, 2.76; S, 12.44.

MS m/z: 522 (M^++H).

実施例１８５：N－ベンジル－４－［１－（２，５－ジフルオロフェニル）－５

ーメチルスルホニルペンチルスルホニル］アニリン



実施例１８０と同様の方法により、１，４ージフルオロー２ー［１ー［（４ーフルオロフェニル）スルホニル］ー５ー（メチルスルホニル）ペンチル］ベンゼン（100 mg, 0.24 mmol）とベンジルアミン（0.039 ml, 0.36 mmol）を用い、標記化合物（49 mg, 0.097 mmol, 41 %）を白色粉末として得た。

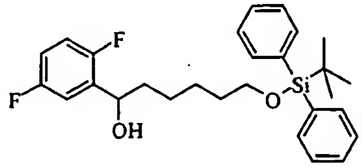
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.31-1.50 (2H, m), 1.78-1.93 (2H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.89-3.00 (2H, m), 4.36 (2H, br d, J = 3.7 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 11.2, 3.2 Hz), 4.61 (1H, br s), 6.51 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.80-6.87 (1H, m), 6.90-6.98 (1H, m), 7.15-7.22 (1H, m), 7.29-7.40 (5H, m), 7.34 (2H, d, J = 9.0 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3411, 1597,1495, 1282, 1142, 1086, 870.

Anal. Calcd for $C_{25}H_{27}F_2NO_4S_2$ $0.25H_2O$: C, 58.63; H, 5.41; F, 7.42; N, 2.74; S, 12.52. Found: C, 58.59; H, 5.27; F, 7.49; N, 2.78; S, 12.61.

MS m/z: 508 (M^++H).

参考例３４：６ー（ｔーブチルジフェニルシリルオキシ）ー１ー（２，５ージフルオロフェニル）ー１ーヘキサノール

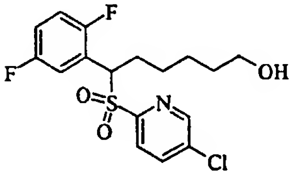


１ーブロモー２，５ージフルオロベンゼン（0.956 ml, 8.46 mmol）のテトラヒドロフラン（30 ml）溶液を-78℃にて攪拌し、ｎーブチルリチウムのヘキサン溶液（6.46 ml, 10.2 mmol）を加えた。反応混合物を-78℃にて６ー（ｔーブチ

ルジフェニルシリルオキシ）ヘキサナール（2.50 g, 7.05 mmol）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液に加え、同温にて30分間攪拌した。反応混合物を室温まで昇温後、ジエチルエーテルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル＝9：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（2.92 g, 4.65 mmol, 88 %）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.04 (9H, m), 1.21-1.90 (8H, m), 3.64 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.96 (1H, t, J = 6.5 Hz), 6.86-7.01 (2H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.32-7.45 (6H, m), 7.62-7.70 (4H, m).

実施例１８６：6－［（5－クロロ－2－ピリジル）スルホニル］－（2，5－ジフルオロフェニル）－1－ヘキサノール



6－（t－ブチルジフェニルシリル）オキシ－1－（2，5－ジフルオロフェニル）－1－ヘキサノール（1.04 g, 2.22 mmol）のジクロロメタン（20 ml）溶液に、0℃にてトリエチルアミン（0.619 ml, 4.44 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル（0.258 ml, 3.33 mmol）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN，N－ジメチルホルムアミド（20 ml）溶液に、参考例３２で得られた５－クロロ－２－ピリジンチオール（323 mg, 2.22 mmol)、次いで炭酸カリウム（368 mg, 2.66 mmol）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

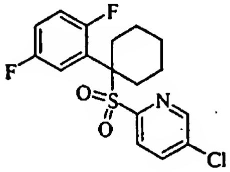
得られた残渣をジクロロメタン（20 ml）に溶解し、0℃にて３－クロロ過安息香酸（1.18 g, 4.44 mmol）を加え室温にて3時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をテトラヒドロフラン（10 ml）に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（3.33 ml, 3.33 mmol）を加え、室温にて8時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝7：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（477 mg, 1.22 mmol, 55 %）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.17-1.59 (6H, m), 2.04-2.17 (1H, m), 2.30-2.42 (1H, m), 3.59 (2H, t, J = 6.3 Hz), 5.07 (1H, dd, J = 11.6, 2.8 Hz), 6.84-6.92 (1H, m), 6.93-7.01 (1H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J = 8.3, 0.7 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 2.2, 0.7 Hz).

MS m/z: 390 (M^++H).

実施例１８７：５－クロロ－２－［［１－（２，５－ジフルオロフェニル）シクロヘキシル］スルホニル］ピリジン



６－［（５－クロロ－２－ピリジル）スルホニル］－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ヘキサノール（308 mg, 0.79 mmol）のトルエン（5 ml）溶液にシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（424 mg, 1.58 mmol）のトルエン（3 ml）溶液を加えた後、16時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した

後、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=9：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（96 mg, 0.26 mmol, 33 %）を白色粉末として得た。

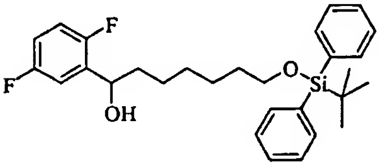
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.12-1.42 (3H, m), 1.58-1.66 (1H, m), 1.77-1.86 (2H, m), 2.11-2.25 (2H, m), 2.91 (2H, br s), 6.79-6.89 (1H, m), 6.97-7.04 (1H, m), 7.06-7.13 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 8.65 (1H, dd, J = 2.4 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2933, 2862, 1493, 1302, 1190, 1153, 1107, 1012.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{16}ClF_2NO_2S$: C, 54.91; H, 4.34; Cl, 9.53; F, 10.22; N, 3.77; S, 8.62. Found: C, 54.88; H, 4.50; Cl, 9.65; F, 10.35; N, 3.80; S, 8.76.

MS m/z: 372 (M^++H).

参考例３５：7－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）－１－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ヘプタノール

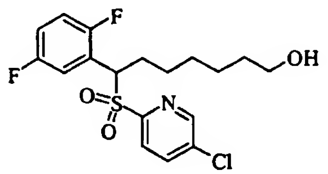


１－ブロモ－２，５－ジフルオロベンゼン（1.21 ml, 10.7 mmol）のテトラヒドロフラン（40 ml）溶液を-78℃にて攪拌し、ｎ－ブチルリチウムのヘキサン溶液（8.50 ml, 13.4 mmol）を加えた。反応混合物を-78℃にて７－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）ヘプタナール（3.28 g, 8.90 mmol）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液に加え、同温にて30分間攪拌した。反応混合物を室温まで昇温後、ジエチルエーテルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル

＝9：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（3.88 g, 8.04 mmol, 90 %）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.04 (9H, m), 1.21-1.92 (10H, m), 3.64 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.97 (1H, t, J = 6.5 Hz), 6.86-7.00 (2H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.33-7.44 (6H, m), 7.62-7.70 (4H, m).

実施例１８８：７－［（５－クロロ－２－ピリジル）スルホニル］－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ヘプタノール



７－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）－１－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ヘプタノール（1.04 g, 2.15 mmol）のジクロロメタン（20 ml）溶液に、0℃にてトリエチルアミン（0.601 ml, 4.31 mmol）、次いで塩化メタンスルホニル（0.250 ml, 3.23 mmol）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN，Ｎ－ジメチルホルムアミド（20 ml）溶液に、参考例３２で得られた５－クロロ－２－ピリジンチオール（314 mg, 2.15 mmol）、次いで炭酸カリウム（357 mg, 2.59 mmol）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をジクロロメタン（20 ml）に溶解し、0℃にて３－クロロ過安息香酸（1.14 g, 4.31 mmol）を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

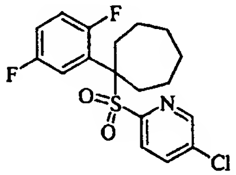
得られた残渣をテトラヒドロフラン（10 ml）に溶解し、フッ化テトラブチル

アンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（3.23 ml, 3.23 mmol）を加え、室温にて8時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=7：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（595 mg, 1.47 mmol, 69 %）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.14-1.66 (8H, m), 2.03-2.17 (1H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 3.60 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.06 (1H, dd, J = 11.6, 3.1 Hz), 6.84-6.91 (1H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J = 8.3 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 2.2 Hz).

MS m/z: 404 (M^++H).

実施例１８９：5－クロロ－2－［［1－（2，5－ジフルオロフェニル）シクロヘプチル］スルホニル］ピリジン



７－［（５－クロロ－２－ピリジル）スルホニル］－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ヘプタノール（436 mg, 1.08 mmol）のトルエン（8 ml）溶液にシアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（579 mg, 2.16 mmol）のトルエン（3 ml）溶液を加えた後、16時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=9：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（79 mg, 0.20 mmol, 19 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.32-1.63 (6H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.42-2.52 (2H, m), 2.79-2.90 (2H, m), 6.81-6.90 (1H, m), 6.97-7.07(2H, m), 7.48

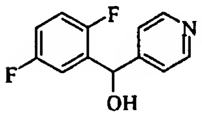
(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 8.65 (1H, dd, J = 2.5 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2933, 2864, 1493, 1308, 1188, 1159, 1107, 1011.

Anal. Calcd for $C_{18}H_{18}ClF_2NO_2S$: C, 56.03; H, 4.70; Cl, 9.19; F, 9.85; N, 3.63; S, 8.31. Found: C, 55.92; H, 4.77; Cl, 9.23; F, 9.90; N, 3.67; S, 8.41.

MS m/z: 386 (M^++H).

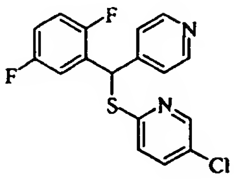
参考例３６：2，5－ジフルオロフェニル－４－ピリジルメタノール



１－ブロモ－２，５－ジフルオロベンゼン（1.08 ml, 9.60 mmol）のテトラヒドロフラン（30 ml）溶液を-78℃にて撹拌し、ｎ－ブチルリチウムのヘキサン溶液（7.32 ml, 11.5 mmol）を加えた。反応混合物を-78℃にて４－ピリジンカルボキシアルデヒド（0.764 ml, 8.00 mmol）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液に加え、同温にて30分間撹拌した。反応混合物を室温まで昇温後、ジエチルエーテルを加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル＝7：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（1.15 g, 5.20 mmol, 65 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.25 (1H, br s), 6.09 (1H, s), 6.89-7.05 (2H, m), 7.14-7.23 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.44 (2H, d, J = 5.4 Hz).

実施例１９０：５－クロロ－２－［（２，５－ジフルオロフェニル－４－ピリジルメチル）チオ］ピリジン



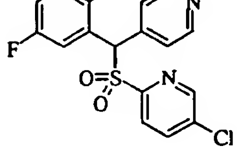
2，5－ジフルオロフェニル－4－ピリジルメタノール（221 mg, 1.00 mmol）のジクロロメタン（10 ml）溶液に、0℃にてトリエチルアミン（0.279 ml, 2.00 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル（0.116 ml, 1.50 mmol）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN，N－ジメチルホルムアミド（10 ml）溶液に、参考例32で得られた5－クロロ－2－ピリジンチオール（145 mg, 1.00 mmol)、次いで炭酸カリウム（166 mg, 1.20 mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝17：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（267 mg, 0.77 mmol, 77 %）を黄色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.52 (1H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 8.5, 0.7 Hz), 7.17-7.23 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.33 (1H, dd, J = 2.4, 0.7 Hz), 8.54 (2H, d, J = 6.1 Hz).

MS m/z: 349 (M^++H).

実施例191：5－クロロ－2－［（2，5－ジフルオロフェニル－4－ピリジルメチル）スルホニル］ピリジン



5－クロロ－2－［（2，5－ジフルオロフェニル－4－ピリジルメチル）チ

オ]ピリジン（239 mg, 0.68 mmol）のメタノール（6 ml）溶液に、0℃にてオキソン（カリウムペルオキソモノサルファートコンパウンド、$2KHSO_5$ $KHSO_4$ K_2SO_4）（631 mg, 1.03 mmol）の水（12 ml）溶液を加えた。反応混合物を室温にて3日間撹拌した後、ジクロロメタンを加え飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取用高速液体クロマトグラフィー（水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用）にて精製し、得られた固体をヘキサン／ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（67 mg, 0.18 mmol, 26 %）を白色粉末として得た。

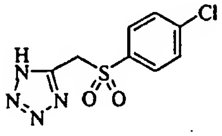
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.44 (1H, s), 6.96-7.08 (2H, m), 7.48 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.70-7.77 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.3, 0.7 Hz), 8.61 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 2.2, 0.7 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1591, 1493, 1329, 1161, 1107, 1014.

Anal. Calcd for $C_{17}H_{11}ClF_2N_2O_2S$: C, 53.62; H, 2.91; F, 9.98; N, 7.36; S, 8.42. Found: C, 53.55; H, 2.87; F, 10.10; N, 7.40; S, 8.55.

MS m/z: 381 (M^++H).

実施例１９２：<u>５－（４－クロロベンゼンスルホニルメチル）－１Ｈ－テトラゾール</u>



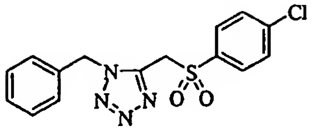
４－クロロフェニルスルホニルアセトニトリル（2.81 g, 13.0 mmol）及びトリエチルアミン塩酸塩（4.24 g, 65.2 mmol）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（100 ml）溶液にアジ化ナトリウム（10.8 g, 78.2 mmol）を加え80℃にて16時間撹拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルを加え飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液

を減圧濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（2.53 g, 9.78 mmol, 75 %）を白色固体として得た。

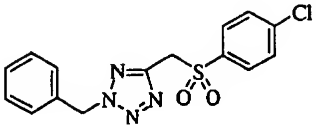
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 5.02 (2H, s), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz).

MS m/z: 300 (M^++H+CH_3CN).

実施例１９３：<u>１－ベンジル－５－（４－クロロベンゼンスルホニルメチル）－１Ｈ－テトラゾール（異性体１９３－Ａ）及び２－ベンジル－５－（４－クロロベンゼンスルホニルメチル）－２Ｈ－テトラゾール（異性体１９３－Ｂ）</u>



異性体193－A



異性体193－B

５－（４－クロロフェニルスルホニルメチル）－１Ｈ－テトラゾール（837 mg, 3.24 mmol）とベンジルアルコール（0.335 ml, 3.24 mmol）のジクロロメタン／テトラヒドロフラン（1:1）（20 ml）溶液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン（849 mg, 3.24 mmol）を加え、次いで、アゾジカルボン酸ジエチル（0.510 ml, 3.24 mmol）を同温にて滴下した。反応混合物を室温にて16時間攪拌した後、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル＝4：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記異性体１９３－Ａ（406 mg, 1.16 mmol, 36 %）及び標記異性体１９３－Ｂ（317 mg, 0.91 mmol, 28 %）を白色固体として得た。

ＮＯＥ（nuclear Overhauser effect、核オーバーハウザー効果）実験により、異性体１９３－Ａおよび異性体１９３－Ｂの構造を決定した。

異性体１９３－Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.46 (2H, s), 5.88 (2H, s), 7.22-7.43 (5H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.7 Hz).

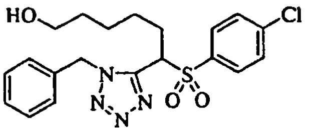
MS m/z: 349 (M^++H).

異性体１９３－Ｂ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.68 (2H, s), 5.72 (2H, s), 7.22-7.45 (5H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.6 Hz).

MS m/z: 349 (M^++H).

実施例１９４：６－（１－ベンジル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－６－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－ヘキサノール



１－ベンジル－５－（４－クロロベンゼンスルホニルメチル）－１Ｈ－テトラゾール（異性体１９３－Ａ）（174 mg, 0.50 mmol）と５－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－ペンタノール（146 mg, 0.60 mmol）のトルエン（5 ml）溶液にシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（161 mg, 0.60 mmol）を加えた後、8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝87：13 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。

得られた残渣をテトラヒドロフラン（5 ml）に溶解し、テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液（0.410 ml, 0.41 mmol）を加えた後、室温にて4時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮後、酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（115 mg, 0.26 mmol, 54 %）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.54-0.67 (1H, m), 0.79-1.02 (3H, m), 1.08 (1H, t, J = 5.9 Hz), 1.19-1.32 (2H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.06-2.16 (1H,

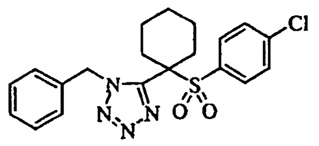
m), 3.43 (2H, q, J = 5.9 Hz), 4.21 (1H, dd, J = 11.5, 3.4 Hz), 5.72 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.04 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.21-7.28 (2H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.5 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3402, 2935, 1581, 1456, 1321, 1151, 1084, 1012, 725.

MS m/z: 435 (M^++H).

FAB-MS: 435.1240 (Calcd for $C_{20}H_{24}ClN_4O_3S$: 435.1258).

実施例１９５：<u>１－ベンジル－５－［１－（４－クロロベンゼンスルホニル）シクロヘキシル］－１Ｈ－テトラゾール</u>



６－（１－ベンジル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－６－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－ヘキサノール（104 mg, 0.24 mmol）のトルエン（3 ml）溶液にシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（128 mg, 0.48 mmol）のトルエン（2 ml）溶液を加えた後、7時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサン／ジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（51 mg, 0.12 mmol, 51 %）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.45-0.93 (2H, m), 1.07-1.21 (1H, m), 1.31-1.50 (3H, m), 2.07-2.20 (2H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 6.13 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.28-7.39 (5H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz).

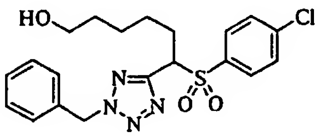
IR (ATR) cm^{-1}: 2941, 1574, 1460, 1392, 1302, 1282, 1142, 1080, 1011, 831.

MP: 154-155℃.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}ClN_4O_2S$: C, 57.62; H, 5.08; Cl, 8.50; N, 13.44. Found: C, 57.47; H, 5.07; Cl, 8.53; N, 13.45.

MS m/z: 417 (M^{+}+H).

実施例１９６：６－（２－ベンジル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－６－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－ヘキサノール



実施例１９３で得られた２－ベンジル－５－（４－クロロベンゼンスルホニルメチル）－２Ｈ－テトラゾール（異性体１９３－Ｂ）（174 mg, 0.50 mmol）と５－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－ペンタノール（146 mg, 0.60 mmol）のトルエン（5 ml）溶液にシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（161 mg, 0.60 mmol）を加えた後、8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝17：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。

得られた残渣をテトラヒドロフラン（5 ml）に溶解し、テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン（0.574 ml, 0.57 mmol）溶液を加えた後、室温にて4時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（155 mg, 0.36 mmol, 71 %）を無色油状物質として得た。

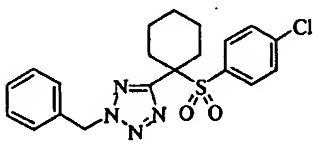
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.12-1.64 (7H, m), 2.22-2.34 (1H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 3.56 (2H, br s), 4.21 (1H, dd, J = 11.4, 3.8 Hz), 5.69 (1H, d, J = 14.4 Hz), 5.73 (1H, d, J = 14.4 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.28-7.48 (5H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3543, 2933, 1581, 1475, 1394, 1321, 1149, 1088, 1012, 723.

MS m/z: 435 (M^{+}+H).

FAB-MS: 435.1252 (Calcd for $C_{20}H_{24}ClN_4O_3S$: 435.1258).

実施例１９７：２－ベンジル－５－［１－（４－クロロベンゼンスルホニル）シクロヘキシル］－２Ｈ－テトラゾール



６－（２－ベンジル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）－６－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－ヘキサノール（145 mg, 0.33 mmol）のトルエン（3 ml）溶液にシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（179 mg, 0.67 mmol）のトルエン（3 ml）溶液を加えた後、7時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサン／ジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（78 mg, 0.19 mmol, 56 %）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.99-1.14 (2H, m), 1.21-1.36 (1H, m), 1.52-1.62 (1H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.69-2.76 (2H, m), 5.72 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.34-7.47 (5H, m).

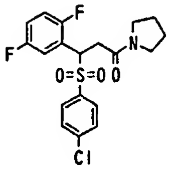
IR (ATR) cm^{-1}: 2939, 1579, 1477, 1396, 1317, 1144, 1084, 1012, 756.

MP: 133-134℃.

Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}ClN_4O_2S$: C, 57.62; H, 5.08; Cl, 8.50; N, 13.44. Found: C, 57.74; H, 5.14; Cl, 8.51; N, 13.37.

MS m/z: 417 (M$^+$+H).

実施例１９８：３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（１－ピロリジニル）－１－プロパノン



実施例６２で得られた３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピオン酸（200 mg, 0.554 mmol）をジクロロメタン（6 ml）に溶解し塩化チオニル（162 l, 2.22 mmol）を加えた後、室温で24時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣をジクロロメタン（6 ml）に溶解し、ピロリジン（185 l, 2.22 mmol）、およびトリエチルアミン（309 l, 2.22 mmol）を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、水、飽和塩化アンモニウム水溶液、および飽和食塩水で順じ洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後，濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1溶出部より得た分画を濃縮した。さらに得られた無色固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物（192 mg, 0.463 mmol, 84%）を無色針状結晶として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.80-1.90 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 3.06 (1H, dd, J = 16.4, 9.8 Hz), 3.28-3.57 (5H, m), 5.25 (1H, dd, J = 9.8, 3.7 Hz), 6.81 (1H, td, J = 9.1, 4.4 Hz), 6.91-6.98 (1H, m), 7.18 (1H, ddd, J = 8.6, 5.4, 3.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2949, 1633, 1583, 1495, 1442, 1396, 1346, 1308, 1277, 1211, 1147, 1014, 822, 769, 708, 615, 536, 472.

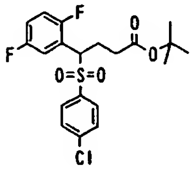
mp: 122-125 ° C.

MS m/z: 414 (M^++H).

FAB-MS: 414.0769 (Calcd for $C_{19}H_{19}ClF_2NO_3S$: 414.0742)

Anal. calcd for $C_{19}H_{18}ClF_2NO_3S$: C, 55.14; H, 4.38; Cl, 8.57; F, 9.18; N, 3.38; S, 7.75. Found: C, 55.22; H, 4.50; Cl, 8.44; F, 9.00; N, 3.39; S, 7.78.

実施例１９９：４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）酪酸ｔ－ブチル



実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（101 mg, 0.333 mmol）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（4 ml）に溶解し、アクリル酸ｔ－ブチル（146 l, 1.00 mmol)、および１，８－ジアザビシクロ［５，４，０］ウンデセ－７－エン（151 l, 1.00 mmol）を加えた後、室温で1週間攪拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物（142 mg, 0.329 mmol, 99%）を無色油状物質として得た。

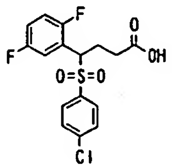
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40 (9H, s), 2.10-2.20 (1H, m), 2.23-2.35 (2H, m), 2.65-2.76 (1H, m), 4.67 (1H, dd, J = 10.3, 4.4 Hz), 6.85 (1H, td, J = 10.3, 4.4 Hz), 6.96-7.03 (1H, m), 7.24 (1H, ddd, J = 8.6, 5.4, 3.2 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2978, 1724, 1583, 1496, 1367, 1321, 1232, 1146, 1084, 1014, 829, 756, 710, 642, 629, 555, 471.

MS m/z: 431 (M^++H).

FAB-MS: 431.0904 (Calcd for $C_{20}H_{22}ClF_2O_4S$: 431.0895)

実施例２００：４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）酪酸



4－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－4－（2，5－ジフルオロフェニル）酪酸t－ブチル（1.25 g, 3.33 mmol）のジクロロメタン溶液（10 ml）にトリフルオロ酢酸（5 ml）を加えた後、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた固体を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物（595 mg, 1.59 mmol, 48%）を無色針状結晶として得た。

^{1}H-NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 2.32-2.50（3H, m), 2.71-2.81（1H, m), 4.68（1H, dd, J = 9.3, 4.9 Hz), 6.86（1H, td, J = 9.3, 4.4 Hz), 6.97-7.04（1H, m), 7.21-7.27（1H, m), 7.40（2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56（2H, d, J = 8.6 Hz).

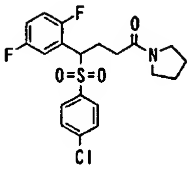
IR (ATR) cm^{-1}: 2942, 1710, 1571, 1495, 1427, 1327, 1240, 1151, 1084, 1012, 916, 831, 789, 752, 710, 636, 555, 528, 463, 417.

mp: 157-158 ℃.

MS m/z: 375 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{16}H_{13}ClF_2O_4S$:C, 51.27; H, 3.50; Cl, 9.46; F, 10.14; S, 8.56. Found: C, 51.18; H, 3.47; Cl, 9.45; F, 10.32; S, 8.60.

実施例２０１：4－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－4－（2，5－ジフルオロフェニル）－1－（1－ピロリジニル）－1－ブタノン



4－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－4－（2，5－ジフルオロフェニル）酪酸（150 mg, 0.400 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（4 ml）にピロリジン（40.1 l, 0.480 mmol）、トリエチルアミン（61.2 l, 0.440 mmol）、4－ジメチルアミノピリジン（10.0 mg, 0.0820 mmol）、および1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（84.5 mg, 0.440 mmol）を加えた後、18時間室温で攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解

した後、飽和塩化アンモニウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後，濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:7溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチルーヘキサンより再結晶し、標記化合物（97.0 mg, 0.227 mmol, 57%）を無色板状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 1.78-1.93 (4H, m), 2.20-2.43 (3H, m), 2.69-2.78 (1H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.25-3.30 (1H, m), 3.41 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.84 (1H, dd, J = 8.5, 5.6 Hz), 6.86 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.24 (1H, ddd, J = 8.8, 5.6 3.4 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.5 Hz).

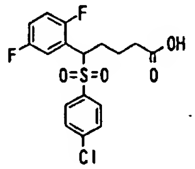
IR (ATR) cm^{-1}: 3072, 2973, 2875, 1635, 1496, 1444, 1421, 1317, 1234, 1173, 1146, 1082, 1011, 877, 760, 737, 619, 559, 509, 469.

mp: 134-135 ℃.

MS m/z: 428 (M$^+$+H).

Anal. calcd for $C_{20}H_{20}ClF_2NO_3S$:C, 56.14; H, 4.71; Cl, 8.29; F, 8.88; N, 3.27; S, 7.49. Found: C, 56.01; H, 4.68; Cl, 8.03; F, 8.64; N, 3.35; S, 7.63.

実施例２０２：<u>５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－吉草酸</u>



アルゴン雰囲気下、-78 Cにおいて、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（250 mg, 0.825 mmol）のジメトキシエタン溶液（5 ml）にｎ－ブチルリチウム（1.57 M ヘキサン溶液, 578 l, 0.908 mmol）を加えた。反応液を室温まで昇温した後、再度-7

8 Cに冷却した。４－ブロモ酪酸エチル（142 mg, 0.990 mmol）を反応液に加えた後、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を合し、次いで水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後，濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン（4 ml）に溶解し、水酸化リチウム（19.8 mg, 0.825 mmol）水溶液（2 ml）を加えた後、室温で15時間攪拌した。1規定塩酸で酸性にした後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物（139 mg, 0.357 mmol, 43%）を無色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.53-1.55 (2H, m), 2.12-2.23 (1H, m), 2.32-2.54 (3H, m), 4.52 (1H, dd, J = 11.5, 3.7 Hz), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz).

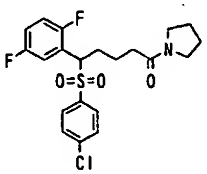
IR (ATR) cm^{-1}: 2945, 1693, 1585, 1495, 1427, 1323, 1296, 1238, 1211, 1153, 1086, 1012, 949, 829, 750, 708, 628, 542, 463.

mp: 151-152 ℃.

MS m/z: 389 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{17}H_{15}ClF_2O_4S$:C, 52.51; H, 3.89; Cl, 9.12; F, 9.77; S, 8.25. Found: C, 52.36; H, 3.88; Cl, 9.14; F, 9.75; S, 8.37.

実施例２０３：５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（１－ピロリジニル）－１－ペンタノン



アルゴン雰囲気下、-15 ℃において、５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－吉草酸（130 mg, 0.334 mmo

l) のテトラヒドロフラン溶液（4 ml）にＮ－メチルモルホリン（38.5 l, 0.351 mmol)、およびクロロ蟻酸イソブチル（45.8 l, 0.351 mmol）を加えた後、-15 ℃で5分間攪拌した。反応液にピロリジン（33.5 l, 0.401 mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:2溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物（128 mg, 0.290 mmol, 87%）を無色針状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.52-1.66 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.15-2.34 (3H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 3.34 (2H, td, J = 6.8, 2.4 Hz), 3.41 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 11.7, 2.9 Hz), 6.81 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.93-7.00 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz).

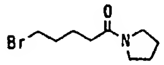
IR (ATR) cm^{-1}: 2941, 2883, 1635, 1583, 1496, 1441, 1315, 1277, 1244, 1215, 1180, 1146, 1082, 1038, 1014, 829, 787, 752, 710, 631, 548, 519, 480, 440.

mp: 125-126 ℃.

MS m/z: 442 (M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{21}H_{22}ClF_2NO_3S$:C, 57.07; H, 5.02; Cl, 8.02; F, 8.60; N, 3.17; S, 7.26. Found: C, 57.04; H, 5.13; Cl, 8.03; F, 8.64; N, 3.29; S, 7.39.

参考例３７：<u>５－ブロモ－１－（１－ピロリジニル）－１－ペンタノン</u>



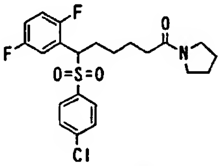
アルゴン雰囲気下、-15 ℃において、６－ブロモ吉草酸（1.00 g, 5.52 mmol）

のテトラヒドロフラン溶液（35 ml）にN－メチルモルホリン（606 l, 5.52 mmol）、およびクロロ蟻酸イソブチル（757 l, 5.80 mmol）を加えた後、-15 ℃で5分間攪拌した。反応液にピロリジン（484 l, 5.80 mmol）を加え、-15 ℃で5分間、さらに室温で1時間攪拌した。反応液に氷水を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後，濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:2溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物（1.18 g, 5.04 mmol, 91%）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.77-2.00 (8H, m), 2.29 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.39-3.48 (6H, m).

MS m/z: 234 (M^++H).

実施例２０４：<u>６－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－６－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ヘキサノン</u>



アルゴン雰囲気下、-78 Cにおいて、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（303 mg, 1.00 mmol)のジメトキシエタン溶液（6 ml）にn－ブチルリチウム（1.57 M ヘキサン溶液, 701 l, 1.10 mmol）を加えた。反応液を室温まで昇温した後、再度-78 Cに冷却した。５－ブロモ－１－（１－ピロリジニル）－１－ペンタノン（281 mg, 1.20 mmol）を反応液に加えた後、室温で20時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジクロロメタンで希釈した。得られた溶液を水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後，濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:2溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標

記化合物（385 mg, 0.844 mmol, 84%）を無色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25-1.37 (2H, m), 1.58-1.75 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.07-2.16 (1H, m), 2.20 (2H, td, J = 7.6, 3.2 Hz), 2.41-2.50 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.43 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.50-4.56 (1H, m), 6.83 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.24 (1H, ddd, J = 8.8, 5.4, 3.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.8 Hz).

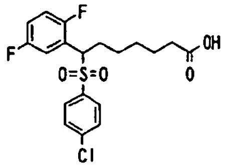
IR (ATR) cm^{-1}: 2952, 1626, 1493, 1441, 1321, 1232, 1149, 1086, 1014, 820, 768, 631, 528, 469.

mp: 135-136 ℃.

MS m/z: 456 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{22}H_{24}ClF_2NO_3S$:C, 57.95; H, 5.31; Cl, 7.78; F, 8.33; N, 3.07; S, 7.03. Found: C, 57.73; H, 5.20; Cl, 7.76; F, 8.31; N, 3.13; S, 7.14.

実施例２０５：７－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－７－（２，５－ジフルオロフェニル）ヘプタン酸



アルゴン雰囲気下、-78 Cにおいて、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（1.00 g, 3.30 mmol)のジメトキシエタン溶液（20 ml）にｎ－ブチルリチウム（1.57 M ヘキサン溶液, 2.31 ml, 3.63 mmol）を加えた。反応液を室温まで昇温した後、再度-78 Cに冷却した。６－ブロモヘキサン酸エチル（706 l, 3.96 mmol）を反応液に加えた後、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後，濃

縮し、エステル体を粗製物として得た。得られたエステル体をテトラヒドロフラン（20 ml）に溶解し、水酸化リチウム（96.0 mg, 4.00 mmol）水溶液（6 ml）を加えた後、室温で18時間攪拌した。1規定塩酸で酸性にした後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物（931 mg, 2.23 mmol, 68%）を無色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.22-1.90 (7H, m), 2.30 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.40-2.48 (1H, m), 4.51 (1H, dd, J = 11.7, 2.9 Hz), 6.83 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz).

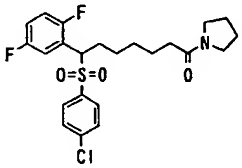
IR (ATR) cm^{-1}: 3487, 2941, 2860, 1728, 1496, 1414, 1321, 1217, 1176, 1149, 1086, 1014, 818, 787, 756, 633, 536, 478.

mp: 72-76 ℃

MS m/z: 417 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{19}H_{19}ClF_2O_4S$ 0.5H_2O:C, 53.59; H, 4.73; Cl, 8.32; F, 8.92; S, 7.53. Found: C, 53.83; H, 4.67; Cl, 8.39; F, 8.94; S, 7.72.

実施例２０６：7－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－７－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（１－ピロリジニル）－１－ヘプタノン



アルゴン雰囲気下、-15 ℃において、７－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－７－（２，５－ジフルオロフェニル）ヘプタン酸（195 mg, 0.468 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（5 ml）にＮ－メチルモルホリン（53.9 l, 0.491 mmol）、およびクロロ蟻酸イソブチル（64.1 l, 0.491 mmol）を加えた後、-15 ℃で5分間攪拌した。反応液にピロリジン（46.9 l, 0.562 mmol）を加え、

室温で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:7溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物（171 mg, 0.364 mmol, 78%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.21-1.43 (4H, m), 1.54-1.67 (2H, m), 1.80-1.98 (4H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 2.19 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.38-2.46 (1H, m), 3.36 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.44 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 11.5, 2.9 Hz), 6.83 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.23 (1H, ddd, J = 8.8, 5.4, 3.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.8 Hz).

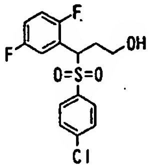
IR (ATR) cm^{-1}: 2960, 1630, 1583, 1496, 1442, 1315, 1228, 1196, 1149, 1086, 1011, 872, 841, 822, 787, 756, 633, 536, 467.

mp: 106-106 ℃

MS m/z: 470 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{23}H_{26}ClF_2NO_3S$:C, 58.78; H, 5.58; Cl, 7.54; F, 8.08; N, 2.98; S, 6.82. Found: C, 58.53; H, 5.49; Cl, 7.66; F, 8.19; N, 3.06; S, 8.82.

実施例２０７：<u>３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－プロパノール</u>



方法１：0℃において、実施例２５で得られた３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピオン酸エチル（1.31 g,

3.37 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（10 ml）に水素化リチウムアルミニウム（1.0 M テトラヒドロフラン溶液、6.74 ml, 6.74 mmol）を滴下した後、室温で3時間攪拌した。反応液を０℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、室温で15時間攪拌した。析出した固体をろ別後、得られた溶液をエーテルで希釈し、次いで飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後，濃縮し，得られた残渣を酢酸エチルーヘキサンより再結晶し、標記化合物（397 mg, 1.14 mmol, 34%)を無色固体として得た。

方法２：アルゴン雰囲気下、-78 Cにおいて、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（2.00 g, 6.60 mmol）のジメトキシエタン溶液（50 ml）にｎ－ブチルリチウム（1.57 M ヘキサン溶液, 4.62 ml, 7.26 mmol）を加えた。反応溶液を室温まで昇温し、15分間攪拌した。次いで、反応溶液を-78 Cに冷却し、ｔ－ブチル－（２－ヨードエチルオキシ）ジメチルシラン（2.08 g, 7.26 mmol）のジメトキシエタン溶液（5 ml）を加えた後、室温で15時間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、エーテルで抽出した。抽出液を合し、次いで、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後，濃縮し，得られた残渣をショートシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 7:1）に付し、高極性不純物を除去した。得られた油状物をテトラヒドロフラン（50 ml）に溶解した後、フッ化テトラブチルアンモニウム（1 M テトラヒドロフラン溶液、14.5 ml, 14.5 mmol）を加えた。反応液を2日間攪拌した後、溶媒を留去した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解後、1規定塩酸、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後，濃縮し，得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物（2.07 g, 5.82 mmol, 88%）を無色固体として得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 2.27 (1H, ddd, J = 19.3, 10.3, 5.1 Hz), 2.72 (1H, ddd, J = 19.3, 9.0, 3.9 Hz), 3.48 (1H, td, J = 10.5, 4.4 Hz), 3.85 (1H, td,

J = 10.5, 5.1 Hz), 4.85 (1H, dd, J = 10.3, 3.9 Hz), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz).

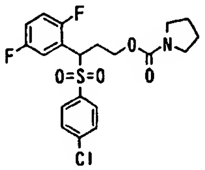
IR (ATR) cm^{-1}: 3519, 3043, 2964, 2922, 2875, 1576, 1495, 1427, 1396, 1308, 1186, 1147, 1084, 1036, 957, 895, 818, 786, 752, 708, 625, 521, 467.

mp: 147-149 ° C.

MS m/z: 347 (M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{15}H_{13}ClF_2O_3S$:C, 51.95; H, 3.78; Cl, 10.22; F, 10.96; S, 9.25. Found: C, 51.89; H, 3.75; Cl, 10.15; F, 10.90; S, 9.36.

実施例２０８：３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル＝１－ピロリジンカルボキシラート



３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－プロパノール（150 mg, 0.432 mmol）をジクロロメタン（4 ml）に溶解し、トリエチルアミン（63.2 l, 0.454 mmol)、およびクロロ蟻酸４－ニトロフェニル（91.7 mg, 0.454 mmol）を加えた後、室温で20時間攪拌した。次いで、反応液にピロリジン（43.2 l, 0.518 mmol)、およびトリエチルアミン（72.1 l, 0.518 mmol）を加えた後、室温で18時間攪拌した。反応液を濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2溶出部より得た分画を濃縮した。さらに得られた無色固体をヘキサンより再結晶し、標記化合物（84.0 mg, 0.189 mmol, 44%）を無色針状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.77-1.88 (4H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.75-3.84 (1H, m), 3.09-3.20 (2H, m), 3.28-3.34 (2H, m), 3.89 (1H, ddd, J = 11.

3, 8.3, 4.4 Hz), 4.22 (1H, dt, J = 11.3, 5.6 Hz), 4.70 (1H, dd, J = 11.3, 3.6 Hz), 6.83 (1H, td, J = 9.1, 4.4 Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.6 Hz).

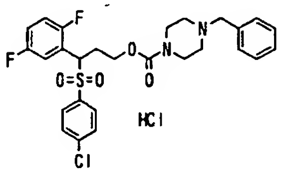
IR (ATR) cm^{-1}: 2974, 2879, 1685, 1585, 1496, 1427, 1373, 1306, 1178, 1149, 1091, 816, 766, 754, 710, 631, 553, 523, 467, 444.

mp: 109-110 ℃.

MS m/z: 444 (M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{20}H_{20}ClF_2NO_4S$: C, 54.12; H, 4.54; Cl, 7.99; F, 8.56; N, 3.16; S, 7.37. Found: C, 53.93; H, 4.49; Cl, 8.00; F, 8.50; N, 3.22; S, 7.37.

実施例２０９：<u>３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル＝４－ベンジル－１－ピペラジンカルボキシラート塩酸塩</u>



実施例２０７で得られた３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－プロパノール（150 mg, 0.432 mmol）をジクロロメタン（4 ml）に溶解し、トリエチルアミン（63.2 l, 0.454 mmol）、およびクロロ蟻酸４－ニトロフェニル（91.7 mg, 0.454 mmol）を加えた後、室温で18時間撹拌した。次いで、反応液にＮ－ベンジルピペラジン（90.3 l, 0.518 mmol）、およびトリエチルアミン（72.1 l, 0.518 mmol）を加えた後、室温で24時間撹拌した。反応液を濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1溶出部より得た分画を濃縮した。得られた無色固体をエタノールに溶解後、１規定塩酸（0.5 ml）を

加えた後、濃縮乾固した。得られた固体をエタノールより再結晶し、標記化合物（132 mg, 0.226 mmol, 52%）を無色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.35-2.45 (1H, br m), 2.56-2.72 (2H, br m), 2.79-2.88 (1H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 3.63-4.28 (8H, m), 4.60 (1H, dd, J = 10.8, 3.9 Hz), 6.82 (1H, td, J = 9.1, 4.4 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.18-7.26 (1H, br m), 7.39 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.45-7.53 (5H, m), 7.58-7.64 (2H, br).

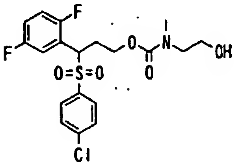
IR (ATR) cm^{-1}: 2958, 2708, 2675, 1701, 1583, 1495, 1423, 1321, 1255, 1217, 1153, 1142, 1092, 951, 827, 752, 700, 627, 555, 525, 468.

mp: 184-189 ℃.

MS m/z: 549 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{27}H_{27}ClF_2N_2O_4S$ HCl :C, 55.39; H, 4.82; Cl, 12.11; F, 6.49; N, 4.78; S, 5.48. Found: C, 55.11; H, 4.80; Cl, 11.92; F, 6.36; N, 4.85; S, 5.54.

実施例２１０：３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル＝N－（２－ヒドロキシエチル）－N－メチルカルバメート



実施例２０７で得られた３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－プロパノール（150 mg, 0.432 mmol）をジクロロメタン（4 ml）に溶解し、トリエチルアミン（63.2 l, 0.454 mmol）、およびクロロ蟻酸4－ニトロフェニル（91.7 mg, 0.454 mmol）を加えた後、室温で20時間攪拌した。次いで、反応液にN－メチルエタノールアミン（41.6 l, 0.518 mmol）、およびトリエチルアミン（72.1 l, 0.518 mmol）を加えた後、室温

で24時間撹拌した。反応液を濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:2溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物（136 mg, 0.304 mmol, 70%）を無色油状物質として得た。

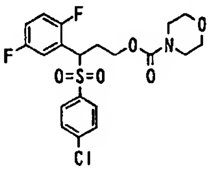
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.33-2.48 (1H, br m), 2.77-2.97 (4H, m), 3.27-3.43 (2H, br m), 3.68-3.78 (2H, br s), 3.87-3.98 (1H, br m), 4.19-4.30 (1H, br m), 4.65-4.77 (1H, br m), 6.84 (1H, td, J = 9.1, 4.4 Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3423, 2943, 1685, 1583, 1495, 1317, 1279, 1215, 1147, 1080, 1012, 827, 754, 708, 627, 555, 467.

MS m/z: 448 (M^++H).

EI-MS: 447.0699 (Calcd for $C_{19}H_{20}ClF_2NO_5S$: 447.0719)

実施例２１１：３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル＝４－モルホリンカルボキシラート



実施例２０７で得られた３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－プロパノール（150 mg, 0.432 mmol）をジクロロメタン（4 ml）に溶解し、トリエチルアミン（63.2 l, 0.454 mmol)、およびクロロ蟻酸４－ニトロフェニル（91.7 mg, 0.454 mmol）を加えた後、室温で20時間撹拌した。次いで、反応液にモルホリン（45.1 l, 0.518 mmol)、およびトリエチルアミン（72.1 l, 0.518 mmol）を加えた後、室温で2時間撹拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後，飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順じ洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後，濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチ

ル = 3:2溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチルーヘキサンより再結晶し、標記化合物（123 mg, 0.267 mmol, 62%）を無色針状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.39-2.48 (1H, m), 2.79-2.88 (1H, m), 3.19-3.47 (4H, br), 3.52-3.70 (4H, br s), 3.97 (1H, ddd, J = 11.2, 8.3, 5.1 Hz), 4.23 (1H, dt, J = 11.2, 5.6 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 11.2, 3.4 Hz), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz).

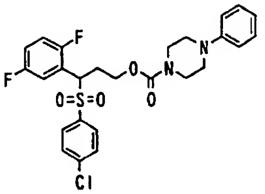
IR (ATR) cm^{-1}: 3086, 2864, 1684, 1576, 1498, 1469, 1427, 1311, 1281, 1240, 1221, 1178, 1142, 1080, 837, 773, 752, 710, 633, 557, 528, 471.

mp: 140-141 ℃.

MS m/z: 460 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{20}H_{20}ClF_2NO_5S$:C, 52.23; H, 4.38; Cl, 7.71; F, 8.26; N, 3.05; S, 6.97. Found: C, 51.95; H, 4.29; Cl, 7.80; F, 8.32; N, 3.12; S, 7.12.

実施例２１２：3－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル＝４－フェニル－１－ピペラジンカルボキシラート



実施例２０７で得られた３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－プロパノール（150 mg, 0.432 mmol）をジクロロメタン（6 ml）に溶解し、トリエチルアミン（63.2 l, 0.454 mmol）、およびクロロ蟻酸４－ニトロフェニル（91.7 mg, 0.454 mmol）を加えた後、室温で18時間攪拌した。次いで、反応液にＮ－フェニルピペラジン（79.1 l, 0.5

18 mmol)、およびトリエチルアミン（72.1 l, 0.518 mmol）を加えた後、室温で4時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後，飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順じ洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後，濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチルーヘキサンより再結晶し、標記化合物（158 mg, 0.295 mmol, 68%）を無色針状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.40-2.50 (1H, m), 2.80-2.89 (1H, m), 3.00-3.15 (4H, br s), 3.37-3.65 (4H, m), 3.98 (1H, ddd, J = 11.2, 8.3, 5.1 Hz), 4.24 (1H, dt, J = 11.2, 5.6 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 11.2, 3.9 Hz), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.89-6.93 (3H, m), 6.95-7.03 (1H, m), 7.23-7.32 (3H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.3 Hz).

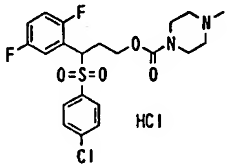
IR (ATR) cm^{-1}: 2829, 1687, 1599, 1581, 1495, 1437, 1321, 1223, 1151, 1130, 1084, 1001, 930, 814, 758, 692, 634, 552, 469.

mp: 127-129 ℃.

MS m/z: 535 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{26}H_{25}ClF_2N_2O_4S$:C, 58.37; H, 4.71; Cl, 6.63; F, 7.10; N, 5.24; S, 5.99. Found: C, 58.28; H, 4.86; Cl, 6.56; F, 7.17; N, 5.30; S, 6.13.

実施例２１３：<u>３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル＝４－メチル－１－ピペラジンカルボキシラート塩酸塩</u>



実施例２０７で得られた３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－

（2，5－ジフルオロフェニル）－1－プロパノール（150 mg, 0.432 mmol）をジクロロメタン（4 ml）に溶解し、トリエチルアミン（63.2 l, 0.454 mmol）、およびクロロ蟻酸4－ニトロフェニル（91.7 mg, 0.454 mmol）を加えた後、室温で18時間攪拌した。次いで、反応液にN－メチルピペラジン（57.4 l, 0.518 mmol）、およびトリエチルアミン（72.1 l, 0.518 mmol）を加えた後、室温で24時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後，飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順じ洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後，濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 30:1溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体をエタノールに溶解し1規定塩酸－エタノール（2 ml）を加えた後、濃縮乾固した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、標記化合物（96.9 mg, 0.189 mmol, 44%）を淡黄色固体として得た。

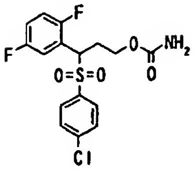
^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 2.37-2.47 (1H, m), 2.60-2.92 (8H, m), 3.20-4.30 (6H, m), 4.62 (1H, dd, J = 10.0, 3.4 Hz), 6.85 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.98-7.05 (1H, m), 7.19-7.28 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2387, 1699, 1583, 1496, 1473, 1425, 1317, 1255, 1232, 1176, 1149, 1084, 978, 829, 758, 710, 629, 555, 467.

MS m/z: 473 (M$^+$+H).

Anal. calcd for $C_{21}H_{23}ClF_2N_2O_4S$ HCl $0.25H_2O$:C, 49.08; H, 4.81; Cl, 13.80; F, 7.39; N, 5.45; S, 6.24. Found: C, 49.03; H, 5.01; Cl, 13.31; F, 7.31; N, 5.54; S, 6.28.

実施例214：<u>3－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－3－（2，5－ジフルオロフェニル）プロピル=カルバメート</u>



実施例２０７で得られた３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－プロパノール（200 mg, 0.576 mmol）をジクロロメタン（4 ml）に溶解し、トリエチルアミン（84.2 l, 0.605 mmol)、およびクロロ蟻酸４－ニトロフェニル（122 mg, 0.605 mmol）を加えた後、室温で18時間攪拌した。反応液に濃アンモニア水（2.5 ml）を加えた後、室温で3時間激しく攪拌した。水層を分離後、得られた有機層を水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後，濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチルーヘキサンより再結晶し、標記化合物（156 mg, 0.353 mmol, 61%）を無色針状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.34-2.44 (1H, m), 2.77-2.86 (1H, m), 3.89 (1H, ddd, J = 11.0, 9.0, 5.1 Hz), 4.19 (1H, dt, J = 11.0, 5.6 Hz), 4.53 (2H, br s), 4.69 (1H, dd, J = 11.0, 3.9 Hz), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.24 (1H, ddd, J = 8.8, 5.4, 3.2 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3452, 3263, 1734, 1606, 1493, 1396, 1313, 1230, 1144, 1080, 1051, 957, 829, 795, 752, 623, 553, 465.

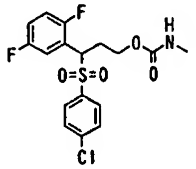
mp: 139-140 ℃.

MS m/z: 390 (M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{16}H_{14}ClF_2NO_4S$:C, 49.30; H, 3.62; Cl, 9.10; F, 9.75; N, 3.59; S, 8.23. Found: C, 49.13; H, 3.53; Cl, 9.19; F, 9.86; N, 3.68; S, 8.35.

実施例２１５：３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジ

フルオロフェニル）プロピル＝N－メチルカルバメート



実施例２０７で得られた３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－プロパノール（200 mg, 0.576 mmol）をジクロロメタン（4 ml）に溶解し、トリエチルアミン（84.2 l, 0.605 mmol）、およびクロロ蟻酸４－ニトロフェニル（122 mg, 0.605 mmol）を加えた後、室温で15時間攪拌した。次いで、反応液にメチルアミン（2.00 Mテトラヒドロフラン溶液、 2.0 ml, 4.00 mmol）を加えた後、室温で24時間攪拌した。さらに、反応液にメチルアミン（2.00 Mテトラヒドロフラン溶液、 3.0 ml, 4.00 mmol）を加えた後、室温で5時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後，飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後，濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2 溶出部より得た分画を濃縮した。さらに、高速液体クロマトグラフィー(水／アセトニトリル／ギ酸の混合溶媒系を使用)にて精製し、標記化合物（62.1 mg, 0.154 mmol, 27%）を無色油状物質として得た。

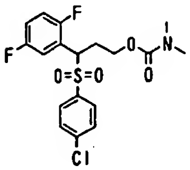
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.32-2.45 (1H, m), 2.60-2.85 (4H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.19 (1H, dt, J = 11.0, 5.4 Hz), 4.49 (1H, br s), 4.68 (1H, m), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3403, 1709, 1527, 1496, 1477, 1317, 1248, 1147, 1086, 1012, 827, 754, 629, 555, 467.

MS m/z: 404 (M^++H).

FAB-MS: 404.0551 (calcd for $C_{17}H_{17}ClF_2NO_4S$: 404.0535)

実施例２１６：３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル＝Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバメート



実施例２０７で得られた３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－プロパノール（200 mg, 0.576 mmol）をジクロロメタン（4 ml）に溶解し、トリエチルアミン（84.2 l, 0.605 mmol）、およびクロロ蟻酸４－ニトロフェニル（122 mg, 0.605 mmol）を加えた後、室温で6時間攪拌した。反応液に50% ジメチルアミン水溶液（2 ml）を加えた後、室温で15時間攪拌した。さらに、50% ジメチルアミン水溶液（1 ml）を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、1規定水酸化カリウム、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後，濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物（151 mg, 0.362 mmol, 63%）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.38-2.46 (1H, m), 2.70-2.88 (7H, m), 3.89 (1H, ddd, J = 11.2, 8.3, 4.9 Hz), 4.21 (1H, dt, J = 11.2, 5.6 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 11.2, 3.9 Hz), 6.83 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.23 (1H, ddd, J = 8.8, 5.4, 3.4 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz).

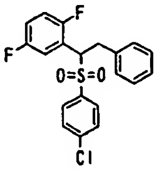
IR (ATR) cm^{-1}: 2943, 1697, 1583, 1495, 1402, 1319, 1279, 1223, 1180, 1147, 1082, 1012, 829, 754, 710, 623, 555, 525, 467.

MS m/z: 418 (M^++H).

FAB-MS: 418.0692 (calcd for $C_{18}H_{19}ClF_2NO_4S$: 418.0691)

実施例２１７：２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－フェニ

ルエチル］－１，４－ジフルオロベンゼン



アルゴン雰囲気下、-78℃において、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（202 mg, 0.667 mmol）のジメトキシエタン溶液（50 ml）にｎ－ブチルリチウム（1.60 Mヘキサン溶液，459 l, 0.734 mmol）を加えた後、室温まで昇温した。反応溶液を-78℃に冷却し、ベンジルブロミド（87.2 l, 0.734 mmol）を滴下した後、室温まで昇温しながら15時間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後，濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 6:1溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチルーヘキサンより再結晶し、標記化合物（125 mg, 0.318 mmol, 48%）を無色針状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.32 (1H, dd, J = 13.9, 11.7 Hz), 3.84 (1H, dd, J = 13.9, 3.4 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 11.7, 3.4 Hz), 6.69 (1H, td, J = 9.3, 4.4 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.12-7.20 (3H, m), 7.38-7.43 (3H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.5 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1574, 1493, 1303, 1279, 1219, 1144, 1083, 1011, 879, 825, 785, 742, 698, 633, 555, 526, 467.

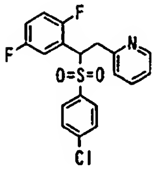
mp: 160-161 ℃.

MS m/z: 393 (M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{20}H_{15}ClF_2NO_2S$:C, 61.15; H, 3.85; Cl, 9.02; F, 9.67; S, 8.16. Found: C, 61.07; H, 3.87; Cl, 8.95; F, 9.95; S, 8.30.

実施例２１８：２－［２－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－（２，

5－ジフルオロフェニル）エチル］ピリジン



アルゴン雰囲気下、実施例5で得られた2－［（4－クロロフェニル）スルホニルメチル］－1，4－ジフルオロベンゼン（150 mg, 0.495 mmol)、および2－ピリジルメタノール（95.5 l, 0.990 mmol）をトルエン（5 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（239 mg, 0.990 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、18時間加熱還流した。反応液を濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物（96.6 mg, 0.245 mmol, 49%）を無色針状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.49 (1H, dd, J = 14.7, 10.7 Hz), 3.95 (1H, dd, J = 14.7, 4.6 Hz), 5.37 (1H, dd, J = 11.0, 4.2 Hz), 6.73 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.86-6.94 (1H, m), 7.03-7.07 (2H, m), 7.33 (1H, ddd, J = 8.8, 5.4, 3.2 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.49 (1H, td, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.41 (1H, d, J = 4.4 Hz).

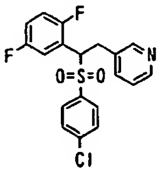
IR (ATR) cm^{-1}: 3041, 1585, 1496, 1433, 1321, 1277, 1149, 1086, 910, 825, 779, 746, 644, 536, 461, 436.

mp: 105-107 ℃.

MS m/z: 394 (M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{19}H_{14}ClF_2NO_2S$:C, 57.94; H, 3.58; Cl, 9.00; F, 9.65; N, 3.56; S, 8.14. Found: C, 57.85; H, 3.59; Cl, 8.97; F, 9.52; N, 3.69; S, 8.28.

実施例２１９：３－［２－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］ピリジン



アルゴン雰囲気下、実施例5で得られた2－［（4－クロロフェニル）スルホニルメチル］－1，4－ジフルオロベンゼン（120 mg, 0.396 mmol）、および3－ピリジルメタノール（50.1 l, 0.515 mmol）をトルエン（4 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（124 mg, 0.515 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、18時間加熱還流した。反応液を濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:7溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物（90.3 mg, 0.229 mmol, 58%）を無色柱状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.35 (1H, dd, J = 14.4, 11.7 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 14.4, 3.9 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 11.7, 3.2 Hz), 6.71 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.90-6.97 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.1, 4.9 Hz), 7.37-7.45 (4H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz).

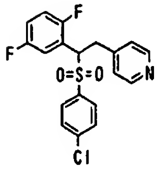
IR (ATR) cm^{-1}: 3078, 1577, 1495, 1427, 1313, 1279, 1217, 1144, 1082, 1012, 823, 775, 752, 706, 646, 557, 532, 464.

mp: 162-163 ℃.

MS m/z: 394 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{19}H_{14}ClF_2NO_2S$:C, 57.94; H, 3.58; Cl, 9.00; F, 9.65; N, 3.56; S, 8.14. Found: C, 57.80; H, 3.51; Cl, 9.06; F, 9.53; N, 3.71; S, 8.22.

実施例２２０：<u>４－［２－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］ピリジン</u>



アルゴン雰囲気下、実施例5で得られた2－［（4－クロロフェニル）スルホニルメチル］－1，4－ジフルオロベンゼン（200 mg, 0.660 mmol)、および4－ピリジルメタノール（144 mg, 1.32 mmol）をトルエン（6 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（318 mg, 1.32 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、15時間加熱還流した。反応液を濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝1:2溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチルより再結晶し、標記化合物（81.4 mg, 0.207 mmol, 31%）を無色針状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.34 (1H, dd, J = 14.2, 12.0 Hz), 3.84 (1H, dd, J = 14.2, 3.4 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 12.0, 3.4 Hz), 6.72 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.91-6.96 (1H, m), 6.97 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.42 (2H, dd, J = 4.4, 1.5 Hz).

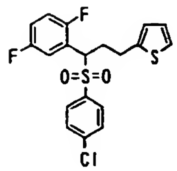
IR (ATR) cm^{-1}: 1597, 1493, 1417, 1301, 1277, 1219, 1174, 1144, 1082, 1012, 985, 883, 850, 808, 754, 706, 631, 606, 557, 524, 469.

mp: 129 ℃.

MS m/z: 394 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{19}H_{14}ClF_2NO_2S$:C, 57.94; H, 3.58; Cl, 9.00; F, 9.65; N, 3.56; S, 8.14. Found: C, 57.67; H, 3.45; Cl, 9.00; F, 9.78; N, 3.64; S, 8.31.

実施例２２１：<u>２－［３－（４－クロロフェニルスルホニル）－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル］チオフェン</u>



アルゴン雰囲気下、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（100 mg, 0.330 mmol）、および２－（２－チエニル）エタノール（144 mg, 1.32 mmol）をトルエン（3 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（159 mg, 0.660 mmol）を加えた後、窒素雰囲気下、15時間加熱還流した。反応液を濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝12:1溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物（90.0 mg, 0.218 mmol, 53%）を無色油状物質として得た。

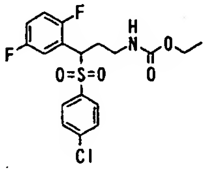
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.42-2.52 (1H, m), 2.68-2.83 (2H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 4.54 (1H, dd, J = 11.2, 2.4 Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.86 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 5.1, 3.4 Hz), 6.97-7.05 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J = 5.1, 1.2 Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.5 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3086, 1583, 1495, 1425, 1394, 1317, 1277, 1147, 1084, 1012, 827, 754, 694, 627, 555, 465.

MS m/z: 413 (M^++H).

FAB-MS: 413.0251 (Calcd for $C_{19}H_{16}ClF_2O_2S$: 413.0248).

実施例２２２：N－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル］カルバミン酸エチル



窒素雰囲気下、０℃において、実施例２００で得られた４－［（４－クロロフ

ェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）酪酸（200 mg, 0.533 mmol）のトルエン溶液（5 ml）にトリエチルアミン（81.5 l, 0.586 mmol）、およびジフェニルリン酸アジド（126 l, 0.586 mmol）を加え、0 ℃で2時間攪拌した。反応液を3時間過熱還流後、室温に冷却しエタノール（2 ml）加えた後、さらに2時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をジクロロメタンに溶解後、飽和炭酸水素カリウム、水、および飽和食塩水で順じ洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:3溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチルーヘキサンより再結晶し、標記化合物（129 mg, 0.309 mmol, 58%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.24-2.36 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 3.10-3.33 (2H, m), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 11.0, 4.6 Hz), 4.70 (1H, br s), 6.83 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz).

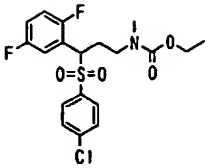
IR (ATR) cm^{-1}: 3394, 1691, 1576, 1525, 1496, 1396, 1304, 1281, 1250, 1225, 1149, 1086, 1028, 1012, 974, 885, 829, 791, 766, 752, 629, 553, 465.

mp: 121-122 ℃.

MS m/z: 418 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{18}H_{18}ClF_2NO_4S$:C, 51.74; H, 4.34; Cl, 8.48; F, 9.09; N, 3.35; S, 7.67. Found: C, 51.49; H, 4.43; Cl, 8.55; F, 9.13; N, 3.61; S, 7.75.

実施例２２３：<u>Ｎ－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル］－Ｎ－メチルカルバミン酸エチル</u>



N－〔3－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－3－（2，5－ジフルオロフェニル）プロピル〕カルバミン酸エチル（100 mg, 0.239 mmol)をテトラヒドロフラン（4 ml）に溶解し水素化ナトリウム（60% dispersion in mineral oil, 11.5 mg, 0.287 mmol）を加えた後、3時間室温で攪拌した。反応液にヨードメタン（17.8 l, 0.287 mmol）を加え、室温で15時間攪拌した。さらに、水素化ナトリウム（60% dispersion in mineral oil, 5.00 mg, 0.125 mmol)、およびヨードメタン（10.0 l, 0.161 mmol）を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水（5 ml）を加えた後、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:1溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物（83.2 mg, 0.193 mmol, 81%）を無色油状物質として得た。

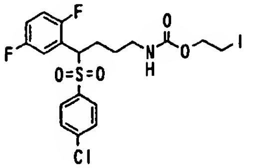
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.11-1.27 (3H, br m), 2.20-2.35 (1H, br m), 2.68-2.90 (4H, m), 3.18-3.35 (2H, m), 3.93-4.12 (2H, br m), 4.51 (1H, br s), 6.82 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.96-7.04 (1H, br m), 7.21-7.27 (1H, br m), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.5 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2983, 1693, 1583, 1495, 1319, 1182, 1147, 1084, 1012, 883, 827, 754, 710, 629, 555, 467.

MS m/z: 432 (M^++H).

FAB-MS: 432.0838 (calcd for $C_{19}H_{21}ClF_2NO_4S$: 432.0848)

実施例２２４：<u>N－〔4－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－4－（2，5－ジフルオロフェニル）ブチル〕カルバミン酸２－ヨードエチル</u>



窒素雰囲気下、0 ℃において実施例２０２で得られた５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）吉草酸（400 mg, 1.03 mmol）のトルエン溶液（5 ml）溶液にトリエチルアミン（157 l, 1.13 mmol）、およびジフェニルリン酸アジド（243 l, 1.13 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を3時間過熱還流後、室温に冷却し２－ヨードエタノール（160 l, 2.06 mmol）加えた後、さらに1.5時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル ＝ 3:1溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチルーヘキサンより再結晶し、標記化合物（300 mg, 0.538 mmol, 52%）を無色針状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.44-1.60 (2H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.44-2.55 (1H, m), 3.19 (2H, q, J = 6.4 Hz), 3.28 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.29 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.57 (1H, br m), 4.76 (1H, br s), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz).

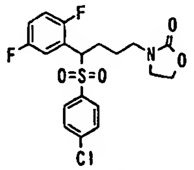
IR (ATR) cm^{-1}: 3406, 1722, 1585, 1516, 1493, 1306, 1238, 1147, 1009, 872, 822, 781, 752, 708, 627, 546, 525, 463.

mp: 100-101 ℃

MS m/z: 558 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{19}H_{19}ClF_2INO_4S$:C, 40.91; H, 3.43; Cl, 6.36; F, 6.81; N, 2.51; S, 5.75. Found: C, 40.79; H, 3.40; Cl, 6.41; F, 6.96; N, 2.61; S, 5.85.

実施例２２５：３－［４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ブチル］－２－オキサゾリジノン



窒素雰囲気下、０℃においてＮ－［４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ブチル］カルバミン酸２－ヨードエチル（158 mg, 0.283 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（5 ml）に水素化ナトリウム（60% dispersion in mineral oil, 13.6 mg, 0.340 mmol）を加えた後、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:2溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物（52.1 mg, 0.121 mmol, 43%）を無色針状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.52-1.63 (2H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.42-2.51 (1H, m), 3.18-3.35 (2H, m), 3.50 (2H, t, J = 8.3 Hz), 4.31 (2H, dd, J = 8.8, 7.1 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 10.3, 4.9 Hz), 6.85 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz).

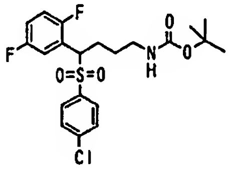
IR (ATR) cm^{-1}: 2918, 1734, 1583, 1487, 1425, 1308, 1265, 1182, 1130, 1086, 1012, 895, 804, 758, 708, 594, 577, 538, 478, 444.

mp: 156-159 ℃

MS m/z: 430 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{19}H_{18}ClF_2NO_4S$:C, 53.09; H, 4.22; Cl, 8.25; F, 8.84; N, 3.26; S, 7.46. Found: C, 52.84; H, 4.15; Cl, 8.40; F, 8.96; N, 3.33; S, 7.58.

実施例２２６：N－［4－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－4－（2，5－ジフルオロフェニル）ブチル］カルバミン酸 t－ブチル



窒素雰囲気下、実施例２０２で得られた５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）吉草酸（294 mg, 0.533 mmol）のトルエン溶液（6 ml）にトリエチルアミン（126 l, 0.907 mmol）、およびジフェニルリン酸アジド（195 l, 0.907 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を3時間過熱還流後、室温に冷却し２－メチル－２－プロパノール（1 ml）加えた後、さらに80 ℃で18時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をジクロロメタンに溶解後、飽和炭酸水素カリウム、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物（171 mg, 0.383 mmol, 51%）を白色固体として得た。得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、無色針状結晶を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40-1.49 (11H, s), 2.05-2.14 (1H, m), 2.43-2.52 (1H, m), 3.07-3.17 (2H, m), 4.48-4.60 (2H, m), 6.83 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.24 (1H, ddd, J = 8.8, 5.4, 3.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3392, 2960, 1695, 1583, 1514, 1493, 1365, 1313, 1248, 1174, 1147, 1084, 999, 827, 752, 644, 548, 528, 451.

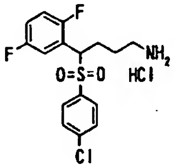
mp: 119-120 ℃.

MS m/z: 460 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{21}H_{24}ClF_2NO_4S$:C, 54.84; H, 5.26; Cl, 7.71; F, 8.26; N, 3.05; S, 6.97. Found: C, 54.84; H, 5.31; Cl, 7.06; F, 8.36; N, 3.16; S, 7.

14.

実施例２２７：４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ブチルアミン塩酸塩



Ｎ－［４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ブチル］カルバミン酸ｔ－ブチル（104 mg, 0.226 mmol）のエタノール溶液（2 ml）に濃塩酸（2 ml）を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をエタノールー酢酸エチルより再結晶し、標記化合物（78.9 mg, 0.199 mmol, 88%）を無色針状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.51-1.60 (1H, m), 1.63-1.75 (1H, m), 2.18-2.28 (1H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 2.95 (2H, ddd, J = 8.5, 6.8, 3.2 Hz), 4.76 (1H, dd, J = 11.0, 4.6 Hz), 6.98 (1H, td, J = 9.3, 4.4 Hz), 7.09-7.17 (1H, m), 7.32 (1H, ddd, J = 9.0, 5.6, 3.4 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz).

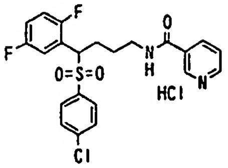
IR (ATR) cm^{-1}: 2951, 2871, 1583, 1496, 1427, 1396, 1311, 1279, 1219, 1147, 1081, 1011, 870, 825, 742, 706, 629, 536, 463.

mp: 232-233 ℃.

MS m/z: 360 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{16}H_{16}ClF_2NO_2S$ HCl:C, 48.49; H, 4.32; Cl, 17.89; F, 9.59; N, 3.53; S, 8.09. Found: C, 48.20; H, 4.27; Cl, 17.84; F, 9.61; N, 3.63; S, 8.15.

実施例２２８：Ｎ－［４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ブチル］ニコチンアミド塩酸塩



窒素雰囲気下、0 ℃において、4－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－4－（2，5－ジフルオロフェニル）ブチルアミン塩酸塩（67.0 mg, 0.169 mmol）のジクロロメタン溶液（4 ml）にN－メチルモルホリン（44.6 l, 0.406 mmol)、およびニコチン酸クロリド塩酸塩（36.1 mg, 0.203 mmol）を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、ジクロロメタンで希釈し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮後、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:3溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体をエタノールに溶解後、1規定塩酸－エタノール（0.5 ml）を加え濃縮した。得られた固体をエタノール－酢酸エチルより再結晶し、標記化合物（67.1 mg, 0.134 mmol, 79%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.58-1.67 (2H, m), 2.18-2.28 (1H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 3.40 (1H, dt, J = 13.7, 6.6 Hz), 3.51 (1H, dt, J = 13.7, 6.8 Hz), 4.81 (1H, m), 6.98 (1H, td, J = 9.3, 4.4 Hz), 7.08-7.15 (1H, m), 7.30 (1H, ddd, J = 9.0, 5.6, 3.4 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.1, 5.9 Hz), 8.92 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.99 (1H, d, J = 5.9 Hz), 9.22 (1H, d, J = 1.2 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3282, 2457, 2096, 1977, 1666, 1547, 1493, 1302, 1234, 1173, 1147, 1092, 1016, 883, 829, 760, 733, 673, 623, 528.

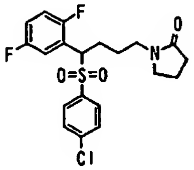
mp: 154-157 ℃

MS m/z: 465 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{22}H_{19}ClF_2N_2O_3S$ HCl:C, 52.70; H, 4.02; Cl, 14.14; F, 7.58; N, 5.59; S, 6.40. Found: C, 52.59; H, 4.01; Cl, 14.19; F, 7.72; N, 5.7

3; S, 6.56.

実施例２２９：１－［４－（４－クロロフェニルスルホニル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ブチル］－２－ピロリジノン



実施例２２７で得られた４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ブチルアミン塩酸塩（120 mg, 0.303 mmol）のジクロロメタン溶液（6 ml）にＮ－メチルモルホリン（250　l, 2.69 mmol）、および４－クロロ酪酸クロリド（40.7　l, 0.364 mmol）を加えた。反応液を室温で1時間攪拌後、ジクロロメタンで希釈し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン（5 ml）に溶解し、水素化ナトリウム（60% dispersion in mineral oil, 14.2 mg, 0.356 mmol）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2滴）を加えた後24時間室温で攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物（105 mg, 0.245 mmol, 82%）を無色油状物質として得た。

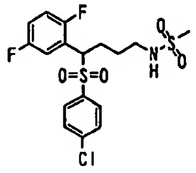
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43-1.65 (2H, m), 1.97-2.12 (3H, m), 2.32-2.43 (3H, m), 3.16 (1H, dt, J = 13.7, 6.8 Hz), 3.28-3.42 (3H, m), 4.67 (1H, dd, J = 10.9, 3.4 Hz), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.5 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2941, 1676, 1583, 1495, 1425, 1394, 1319, 1279, 1147, 1084, 1012, 827, 754, 707, 625, 555, 467.

MS m/z: 428 (M^++H).

FAB-MS: 428.0885 (Calcd for $C_{20}H_{21}ClF_2NO_3S$: 428.0899).

実施例２３０：N－［4－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－4－（2，5－ジフルオロフェニル）ブチル］メタンスルホンアミド



窒素雰囲気下、実施例２２７で得られた4－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－4－（2，5－ジフルオロフェニル）ブチルアミン塩酸塩（80.0 mg, 0.202 mmol）のジクロロメタン溶液（4 ml）にN－メチルモルホリン（51.0　l, 0.465 mmol）、およびメタンスルホニル＝クロリド（18.8　l, 0.242 mmol）を加えた。反応液を室温で15時間攪拌後、N－メチルモルホリン（156　l, 1.42 mmol）、およびメタンスルホニル＝クロリド（10.0　l, 0.129 mmol）を加えた。反応液を室温で2時間攪拌後、ジクロロメタンで希釈し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮後、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物（71.5 mg, 0.163 mmol, 81%）を無色板状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50-1.67 (2H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.50-2.59 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.12-3.21 (2H, m), 4.30 (1H, t, J = 6.3 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 10.7, 4.4 Hz), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.96-7.03 (1H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz).

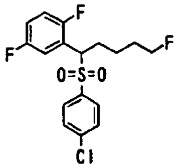
IR (ATR) cm^{-1}: 3269, 1585, 1498, 1308, 1252, 1217, 1140, 1090, 1082, 976, 870, 787, 750, 627, 517, 467.

mp: 128 ℃.

MS m/z: 438 (M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{17}H_{18}ClF_2NO_4S_2$:C, 46.63; H, 4.14; Cl, 8.10; F, 8.68; N, 3.20; S, 14.64. Found: C, 46.62; H, 4.08; Cl, 8.15; F, 8.69; N, 3.27; S, 14.71.

実施例２３１：２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－５－フルオロペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例２９で得られた５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ペンタノール（152 mg, 0.404 mmol）をジクロロメタン（4 ml）に溶解し、0 ℃においてＮ－メチルモルホリン（58.0 l, 0.528 mmol）およびメタンスルホニル＝クロリド（37.8 l, 0.487 mmol）を加えた後、0 ℃で2時間撹拌し、さらに室温で3時間撹拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。次いで、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン（4 ml）に溶解し、室温にてテトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液（1.0 M, 0.487 ml, 0.487 mmol）を加えた後、60 ℃にて4時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、次いで水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 9:1溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体をヘキサンより再結晶し、標記化合物（30.3 mg, 0.0804 mmol, 20%）を無色板状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34-1.42 (2H, m), 1.64-1.80 (2H, m), 2.09-2.

20 (1H, m), 2.45-2.53 (1H, m), 4.39 (2H, dt, J = 47.1, 5.9 Hz), 4.52 (1H, dd, J = 11.2, 2.9 Hz), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz).

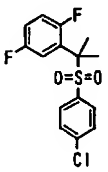
mp: 77-78 ℃.

IR (ATR) cm^{-1}: 2941, 1585, 1495, 1429, 1396, 1321, 1279, 1242, 1186, 1149, 1092, 1084, 962, 874, 829, 777, 752, 710, 633, 557, 536, 474.

MS m/z: 377 (M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{17}H_{16}ClF_3O_2S$:C, 54.19; H, 4.28; Cl, 9.41; F, 15.13; S, 8.51. Found: C, 54.27; H, 4.22; Cl, 9.44; F, 14.90; S, 8.68.

実施例２３２：２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－メチルエチル］－１，４－ジフルオロベンゼン



アルゴン雰囲気下、-78 Cにおいて、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン (200 mg, 0.660 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (4 ml) にｎ－ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 450 l, 0.707 mmol) を加えた。反応液を5分間攪拌し、次いでヨードメタン (103 l, 1.65 mmol)を加えた。さらに、反応液を10分間攪拌後、ｎ－ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液, 474 l, 0.744 mmol) を加えた。反応液を室温まで昇温し、２時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後，濃縮し，得られた残渣を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (163 mg, 0.492 mmol, 75%) を無色針状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.87 (3H, s), 1.88 (3H, s), 6.86 (1H, ddd, J = 11.9, 9.0, 4.9 Hz), 6.98-7.05 (1H, m), 7.10 (1H, ddd, J = 9.8, 6.6, 3.4 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.5 Hz).

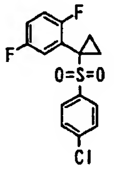
IR (ATR) cm^{-1}: 1574, 1489, 1475, 1412, 1304, 1219, 1184, 1155, 1124, 1068, 1011, 887, 867, 827, 756, 712, 660, 623, 600, 571, 532, 511, 474, 432.

mp: 147-148 ℃

MS m/z: 331 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{15}H_{13}ClF_2O_2S$:C, 54.47; H, 3.96; Cl, 10.72; F, 11.49; S, 9.69. Found: C, 54.39; H, 3.92; Cl, 10.68; F, 11.51; S, 9.78.

実施例２３３：2－［1－［（4－クロロフェニル）スルホニル］シクロプロピル］－1，4－ジフルオロベンゼン



アルゴン雰囲気下、-78 ℃において実施例２０７で得られた３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－プロパノール（300 mg, 0.865 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（4 ml）にｎ－ブチルリチウム（1.57 M ヘキサン溶液, 600 l, 0.942 mmol）を加えた。反応液を5分間撹拌し、次いでメタンスルホニル＝クロリド（70.6 l, 0.908 mmol)を加えた。さらに、反応液を5分間撹拌後、ｎ－ブチルリチウム（1.57 M ヘキサン溶液, 601 l, 0.944 mmol）を加えた。反応液を室温まで昇温し、18時間撹拌した。反応液を-78 ℃に冷却し、ｎ－ブチルリチウム（1.57 M ヘキサン溶液, 400 l, 0.255 mmol）を加えた。反応液を室温で3時間撹拌後、反応液に水を加え、次いで酢酸エチルで抽出した。抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 19:1溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物（161 mg, 0.489 mmol, 57%）を無色板状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.31 (2H, dd, J = 7.6, 5.1 Hz), 2.02 (2H, dd, J = 7.6, 5.1 Hz), 6.83 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.06 (1H, ddd, J = 8.3, 5.4, 3.2 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz).

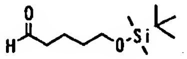
IR (ATR) cm^{-1}: 3089, 1583, 1496, 1477, 1429, 1308, 1279, 1252, 1211, 1184, 1142, 1086, 1012, 893, 827, 769, 758, 737, 663, 625, 596, 559, 546, 492, 476, 451, 411.

mp: 177-179 ℃

MS m/z: 329 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{15}H_{11}ClF_2O_2S$:C, 54.80; H, 3.37; Cl, 10.78; F, 11.56; S, 9.75. Found: C, 54.72; H, 3.31; Cl, 10.71; F, 11.58; S, 9.87.

参考例３８：５－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）ペンタナール



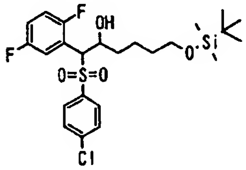
窒素雰囲気下、0 ℃において５－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）ペンタノール（3.00 g, 13.8 mmol）のジクロロメタン溶液（80 ml）にジメチルスルホキシド（7.81 ml, 110 mmol）、トリエチルアミン（9.60 ml, 69.0 mmol）、および三酸化硫黄ピリジン錯体（4.39 g, 27.6 mmol）を加えた。反応液を0 ℃で30分間攪拌後、室温で3時間攪拌した。反応液を0 ℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。ジクロロメタンを減圧下留去後、得られた残渣に酢酸エチルを加えた。水層を分離後、有機層を水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

に付し、ヘキサン：酢酸エチル = 20:1溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物（2.42 g, 11.2 mmol, 81%）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.05 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.46 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.63 (2H, t, J = 6.3 Hz), 9.77 (1H, s).

MS m/z: 217 (M^++H).

実施例２３４：<u>６－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－ヘキサノール　（異性体２３４－Ａ及び異性体２３４－Ｂ）</u>



アルゴン雰囲気下、-78 Cにおいて実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（606 mg, 2.00 mmol）のジメトキシエタン溶液（10 ml）にｎ－ブチルリチウム（1.57 M ヘキサン溶液, 1.40 ml, 2.20 mmol）を加えた。反応液に５－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）ペンタナール（475 mg, 2.20 mmol）を滴下した後、室温で3日間攪拌した。反応液を0 ℃に冷却し水を加えた後、酢酸エチルを加えた。水層を分離後、塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮後、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 10:1溶出部より得た分画を濃縮し、標記異性体２３４－Ａ（低極性）（43.1 mg, 0.102 mmol, 5%）を無色油状物質として，および標記異性体２３４－Ｂ（高極性）（120 mg, 0.231 mmol, 12%）を無色油状物質として得た。

異性体２３４－Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.00 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.25-1.70 (6H, m), 3.12 (1H, d, J = 3.2 Hz), 3.55 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.48 (1H, s), 4.83-4.88 (1H, m), 6.83 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, ddd, J = 9.0, 5.9, 3.4 Hz).

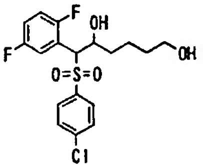
MS m/z: 519 (M^{+}+H).

異性体２３４－Ｂ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0.04 (3H, s), -0.01 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.30-1.54 (6H, m), 3.50-3.57 (2H, m), 3.81 (1H, br s), 4.58-4.80 (2H, m), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.96-7.06 (1H, m), 7.15-7.27 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz).

MS m/z: 519 (M^{+}+H).

実施例２３５：<u>６－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－６－（２，５－ジフルオロフェニル）－１，５－ヘキサンジオール</u>



実施例２３４で得られた６－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－ヘキサノール（異性体２３４－Ａ）(42.0 mg, 0.0809 mmol) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、フッ化水素－ピリジン (0.2 ml) を加えた。反応液を室温で6時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (16.7 mg, 0.0412 mmol, 51%) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25-1.70 (7H, m), 3.15 (1H, s), 3.55-3.65

(2H, m), 4.49 (1H, s), 4.86-4.90 (1H, m), 6.85 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (1H, ddd, J = 9.0, 5.9, 3.4 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3232, 1576, 1491, 1396, 1306, 1236, 1217, 1147, 1093, 1012, 891, 814, 756, 719, 615, 548, 467.

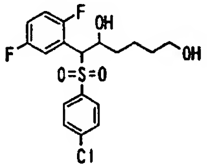
mp: 108-109 ℃

MS m/z: 405 (M^++H).

FAB-MS: 405.0756 (Calcd for $C_{18}H_{19}ClF_2O_4S$: 405.0739).

Anal. calcd for $C_{18}H_{19}ClF_2O_4S$ $0.5H_2O$:C, 52.24; H, 4.87; S, 7.75. Found: C, 52.33; H, 4.84; S, 7.83.

実施例２３６：<u>６－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－６－（２，５－ジフルオロフェニル）－１，５－ヘキサンジオール</u>



実施例２３４で得られた６－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－ヘキサノール（異性体２３４－Ｂ）(120 mg, 0.231 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、フッ化水素－ピリジン (0.5 ml) を加えた。反応液を室温で20時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチルーヘキサンより再結晶し、標記化合物 (51.3 mg, 0.127 mmol, 55%) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25-1.67 (7H, m), 3.53-3.63 (2H, m), 3.91 (1H, br s), 4.59-4.78 (2H, m), 6.85 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.96-7.03 (1H, m), 7.16-7.27 (1H, br m), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz).

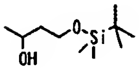
IR (ATR) cm^{-1}: 3496, 2956, 1579, 1496, 1425, 1392, 1305, 1275, 1180, 1144, 1080, 1011, 966, 922, 833, 810, 756, 737, 650, 536, 521, 461.

mp: 105-107 ℃

MS m/z: 405 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{18}H_{19}ClF_2O_4S$:C, 53.40; H, 4.73; Cl, 8.76; F, 9.39; S, 7.92. Found: C, 53.20; H, 4.61; Cl, 8.77; F, 9.20; S, 8.03.

参考例３９：４－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－ブタノール

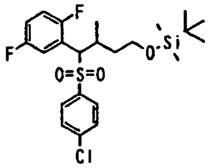


１，３－ブタンジオール（3.00 g, 33.3 mmol）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（30 ml）に溶解し、イミダゾール（2.72 g, 40.0 mmol)、およびｔ－ブチルクロロジメチルシラン（5.29 g, 35.0 mmol）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（30 ml）を滴下した。反応液を室温で24時間攪拌後、エーテルを加え、生じた白色固体をろ別した。得られたエーテル溶液を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 5:1溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物（5.43 g, 26.6 mmol, 80%）を無色油状物質として得た。

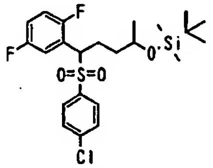
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.08 (6H, s), 0.90 (9H, d, J = 1.0 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.59-1.73 (2H, m), 3.78-3.93 (2H, m), 3.98-4.07 (1H, br m).

MS m/z: 205 (M^{+}+H).

実施例２３７：２－［４－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－メチルブチル］－１，４－ジフルオロベンゼン　（化合物Ａ（異性体Ａ）及び化合物Ａ（異性体Ｂ））、および２－［４－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］ペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン　（化合物Ｂ）



化合物A



化合物B

窒素雰囲気下、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（303 mg, 1.00 mmol）、４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－ブタノール（408 mg, 2.00 mmol）をトルエン（4 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（482 mg, 2.00 mmol）を加えた後、窒素雰囲気下、15時間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 50:1）で分離精製し、標記化合物Ａ（異性体Ａ）（低極性）(109 mg, 0.222 mmol, 22%）を無色油状物質として、および標記化合物Ａ（異性体Ｂ）（高極性）(102 mg, 0.209 mmol, 21%）を無色油状物質として、並びに標記化合物Ｂ（234 mg, 0.479 mmol, 48%)を無色油状物質として得た。

化合物Ａ（異性体Ａ）

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.05 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.14 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.38-1.47 (1H, m), 1.79-1.89 (1H, m), 2.91-3.02 (1H, m), 3.63-3.73 (2H, m), 4.56 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.81 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.92-6.98 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.51-7.57 (1H,

m), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz).

MS m/z: 489 (M^++H).

化合物Ａ（異性体Ｂ）

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0.01 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.85-0.93 (9H, m), 1.19-1.28 (1H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.64-1.73 (1H, m), 2.78-2.88 (1H, m), 3.61 (2H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz), 4.46 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.72 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.87-6.93 (1H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.34-7.41 (1H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.3 Hz).

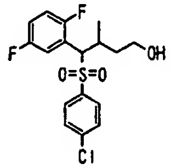
MS m/z: 489 (M^++H).

化合物Ｂ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0.01 (1.5H, s), 0.01 (1.5H, s), 0.02 (1.5H, s), 0.04 (1.5H, s), 0.84 (4.5H, m), 0.86 (4.5H, m), 1.04-1.10 (3H, m), 1.15-1.40 (2H, m), 1.99-2.11 (0.5H, m), 2.11-2.22 (0.5H, m), 2.35-2.53 (1H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.44-4.52 (1H, m), 6.82-6.88 (1H, m), 6.93-7.02 (1H, m), 7.16-7.26 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.51-7.58 (2H, m).

MS m/z: 489 (M^++H).

実施例２３８：4－（4－クロロフェニルスルホニル）－4－（2，5－ジフルオロフェニル）－3－メチル－1－ブタノール



実施例２３７で得られた２－［４－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－メチルブチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（化合物Ａ（異性体Ａ））(109 mg, 0.223 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、フッ化水素－ピリジン (0.5 ml) を加えた。反応液を

室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物（61.1 mg, 0.163 mmol, 73%）を無色柱状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.08 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.59-1.62 (1H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.93-3.05 (1H, m), 3.75-3.89 (2H, m), 4.68 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.77 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.91-6.97 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.45-7.51 (1H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz).

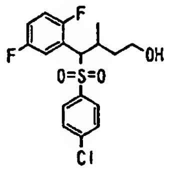
IR (ATR) cm^{-1}: 3527, 2935, 2897, 1583, 1487, 1315, 1267, 1232, 1188, 1144, 1086, 1068, 1049, 1012, 889, 864, 829, 789, 750, 715, 654, 611, 551, 490, 467.

mp: 111-112 ℃.

MS m/z: 375 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{17}H_{17}ClF_2O_3S$:C, 54.47; H, 4.57; Cl, 9.46; F, 10.14; S, 8.55. Found: C, 54.44; H, 4.55; Cl, 9.44; F, 10.08; S, 8.75.

実施例２３９：<u>４－（４－クロロフェニルスルホニル）－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－３－メチル－１－ブタノール</u>



実施例２３７で得られた２－［４－（ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－メチルブチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（化合物Ａ（異性体Ｂ））（102 mg, 0.209 mmol）をテトラヒドロフラン（3 ml）に溶解し、フッ化水素－ピリジン（0.5 ml）を加えた。反応液を

室温で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、得られた固体を酢酸エチルーヘキサンより再結晶し、標記化合物（36.1 mg, 0.0963 mmol, 46%）を無色柱状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.23-1.40 (2H, m), 1.35 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.81-1.90 (1H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 3.63-3.78 (2H, m), 4.51 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.75 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.89-6.96 (1H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.40-7.47 (1H, m), 7.51 (2H, d, J = 8.5 Hz).

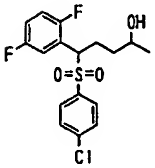
IR (ATR) cm^{-1}: 3525, 2954, 1655, 1493, 1477, 1427, 1394, 1306, 1279, 1240, 1180, 1144, 1080, 1055, 1014, 943, 887, 822, 754, 712, 665, 609, 559, 542, 453.

mp: 65-67 ℃.

MS m/z: 375 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{17}H_{17}ClF_2O_3S$ 0.5H_2O:C, 53.20; H, 4.73; Cl, 9.24; F, 9.90; S, 8.35. Found: C, 53.17; H, 4.86; Cl, 9.29; F, 10.00; S, 8.50.

実施例２４０：１－［（４－クロロフェニル）スルホニルー１－（２，５－ジフルオロフェニル）］－４－ペンタノール（異性体２４０－A及び異性体２４０－B）



実施例２３７で得られた２－［４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－１－（４－クロロフェニルスルホニル）ペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（化合物B）（230 mg, 0.470 mmol）をテトラヒドロフラン（4 ml）に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液（1.0 M, 0.

564 ml, 0.564 mmol）を加え、室温で18時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2:1）で分離精製し、低極性異性体、および高極性異性体をそれぞれ白色固体として得た。得られた低極性異性体をヘキサンより再結晶し、標記異性体２４０－Ａ（低極性）（48.0 mg, 0.128 mmol, 27%）を無色針状結晶として得た。また、得られた高極性異性体をヘキサンより再結晶し、標記異性体２４０－Ｂ（高極性）（48.8 mg, 0.130 mmol, 28%）を無色針状結晶として得た。

異性体２４０－Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.28-1.48 (3H, m), 2.18-2.29 (1H, m), 2.47-2.56 (1H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 4.53-4.58 (1H, m), 6.83 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3370, 3087, 2925, 1587, 1574, 1496, 1475, 1423, 1396, 1311, 1279, 1234, 1178, 1149, 1128, 1086, 1014, 949, 874, 827, 789, 760, 735, 710, 679, 631, 584, 559, 525, 469.

mp: 97-98 ℃.

MS m/z: 375 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{17}H_{17}ClF_2NO_3S$:C, 54.47; H, 4.57; Cl, 9.46; F, 10.14; S, 8.55. Found: C, 54.35; H, 4.69; Cl, 9.64; F, 10.31; S, 8.80.

異性体２４０－Ｂ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.29-1.45 (3H, m), 2.07-2.18 (1H, m), 2.58-2.67 (1H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 4.59 (1H, dd, J = 11.2, 2.9 Hz), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.95-7.02 (1H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3504, 3390, 2960, 2925, 1585, 1493, 1475, 1427, 1396, 130

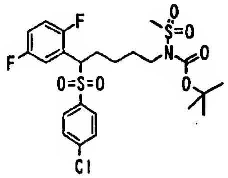
2, 1275, 1227, 1174, 1146, 1082, 1036, 1014, 823, 752, 723, 708, 625, 555, 530, 463.

mp: 89 ℃.

MS m/z: 375 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{17}H_{17}ClF_2NO_3S$:C, 54.47; H, 4.57; Cl, 9.46; F, 10.14; S, 8.55. Found: C, 54.25; H, 4.46; Cl, 9.51; F, 10.41; S, 8.66.

実施例２４１：N－［5－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－5－（2，5－ジフルオロフェニル）ペンチル］－N－メチルスルホニルカルバミン酸ｔ－ブチル



実施例２９で得られた５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ペンタノール（115 mg, 0.307 mmol）、Ｎ－メチルスルホニルカルバミン酸ｔ－ブチル（120 mg, 0.614 mmol）、およびトリフェニルホスフィン（163 mg, 0.614 mmol）をテトラヒドロフラン（3 ml）に溶解した後、室温にてアゾジカルボン酸ジイソプロピル（120 l, 0.614 mmol）を加えた。反応液を室温で18時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:1溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物（168 mg, 0.304 mmol, 99%）を無色無定形として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.22-1.35 (2H, m), 1.50 (9H, m), 1.58-1.73 (2H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 2.39-2.49 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.59 (2H, ddd, J = 8.1, 6.6, 3.9 Hz), 4.53 (1H, dd, J = 11.2, 2.9 Hz), 6.83 (1H, td,

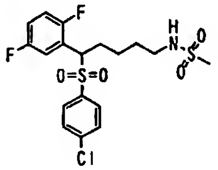
J = 9.0, 4.4 Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1722, 1583, 1496, 1350, 1321, 1281, 1149, 1087, 1012, 966, 831, 754, 710, 629, 517.

MS m/z: 452 (M^+-Boc), 496 (M^+-t-Bu), 574 (M^++Na).

FAB-MS: 574.0932 (Calcd for $C_{23}H_{28}ClF_2NO_6S_2Na$: 574.0912).

実施例２４２：<u>Ｎ－［５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）ペンチル］メタンスルホンアミド</u>



Ｎ－［５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）ペンチル］－N－メチルスルホニルカルバミン酸ｔ－ブチル (108 mg, 0.196 mmol) をジクロロメタン (4 ml) に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 (1ml) を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、ジクロロメタンで希釈し水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1溶出部より得た分画を濃縮し、得られた固体を酢酸エチルーヘキサンより再結晶し、標記化合物 (75.5 mg, 0.167 mmol, 85%) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28-1.38 (2H, m), 1.55-1.68 (2H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.43-2.52 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.09 (2H, dd, J = 13.4, 6.8 Hz), 4.15-4.24 (1H, m), 4.51 (1H, dd, J = 11.5, 3.4 Hz), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.96-7.03 (1H, m), 7.22-7.28 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz).

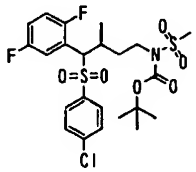
IR (ATR) cm^{-1}: 3219, 2871, 1583, 1495, 1425, 1300, 1248, 1167, 1144, 1084, 1068, 978, 893, 835, 752, 725, 706, 629, 545, 525, 471.

mp: 106-107 ℃.

MS m/z: 452 (M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{18}H_{20}ClF_2NO_4S_2$:C, 47.84; H, 4.46; Cl, 7.84; F, 8.41; N, 3.10; S, 14.19. Found: C, 47.75; H, 4.47; Cl, 7.94; F, 8.54; N, 3.14; S, 14.25.

実施例２４３：N－［4－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－4－（2,5－ジフルオロフェニル）－3－メチルブチル］－N－メチルスルホニルカルバミン酸ｔ－ブチル



実施例２３９で得られた４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２,５－ジフルオロフェニル）－３－メチル－１－ブタノール（97.2 mg, 0.259 mmol）、N－メチルスルホニルカルバミン酸ｔ－ブチル（101 mg, 0.518 mmol）、およびトリフェニルホスフィン（138 mg, 0.518 mmol）をテトラヒドロフラン（3 ml）に溶解した後、室温にてアゾジカルボン酸ジイソプロピル（102 l, 0.518 mmol）を加えた。反応液を室温で18時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物（136 mg, 0.246 mmol, 95%）を無色無定形として得た。

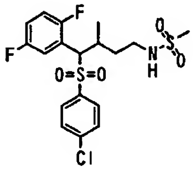
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.33 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.35-1.45 (1H, m), 1.52 (9H, s), 1.99-2.08 (1H, m), 2.70-2.78 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.65-

3.76 (2H, m), 4.45 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.77 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.91-6.97 (1H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.38-7.45 (1H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.5 Hz).

MS m/z: 552 (M^++H), 574 (M^++Na).

FAB-MS: 552.1070 (Calcd for $C_{23}H_{29}ClF_2NO_6S_2$: 552.1093), 574.0875 (Calcd for $C_{23}H_{28}ClF_2NO_6S_2Na$: 574.0912).

実施例２４４：N－［4－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－4－（2，5－ジフルオロフェニル）－3－メチルブチル］メタンスルホンアミド



実施例２４３で得られたN－［4－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－4－（2，5－ジフルオロフェニル）－3－メチルブチル］－N－メチルスルホニルカルバミン酸ｔ－ブチル（136 mg, 0.246 mmol）をジクロロメタン（4 ml）に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸（1ml）を加えた。反応液を室温で6時間攪拌後、ジクロロメタンで希釈し水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物（99.5 mg, 0.220 mmol, 89%）を無色針状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.27 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.35-1.44 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.82-2.88 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.10-3.19 (1H, m), 3.22-3.30 (1H, m), 4.21-4.28 (1H, br m), 4.49 (1H, t, J = 6.6 Hz), 6.81 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.93-7.00 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.42-7.48 (1H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3251, 3076, 1581, 1495, 1473, 1317, 1244, 1140, 881, 837,

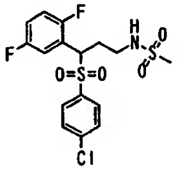
781, 750, 729, 710, 665, 617, 553, 521, 465.

mp: 163 ℃.

MS m/z: 452 (M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{18}H_{20}ClF_2NO_4S_2$:C, 47.84; H, 4.46; Cl, 7.84; F, 8.41; N, 3.10; S, 14.19. Found: C, 47.88; H, 4.45; Cl, 7.91; F, 8.51; N, 3.16; S, 14.23.

実施例２４５：N－［３－（４－クロロフェニルスルホニル）－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル］メタンスルホンアミド



実施例２０７で得られた３－（４－クロロフェニルスルホニル）－３－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－プロパノール（120 mg, 0.307 mmol)、N－メチルスルホニルカルバミン酸ｔ－ブチル（101 mg, 0.519 mmol)、およびトリフェニルホスフィン（138 mg, 0.519 mmol）をテトラヒドロフラン（3 ml）に溶解した後、室温にてアゾジカルボン酸ジイソプロピル（102 l, 0.519 mmol）を加えた。反応液を室温で18時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し（ヘキサン：酢酸エチル = 4:1）高極性副生物を除去した。得られた粗製物をジクロロメタン（4 ml）に溶解し、トリフルオロ酢酸（2 ml）を加え、室温で6時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮後、得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物（90.2 mg, 0.213 mmol, 62%）を無色針状結晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：2.29-2.39 (1H, m), 2.69-2.78 (1H, m), 2.93

(3H, s), 3.10-3.20 (1H, m), 3.35-3.44 (1H, m), 4.44-4.50 (1H, br m), 4.74 (1H, dd, J = 9.0, 6.1 Hz), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.97-7.04 (1H, m), 7.23 (1H, ddd, J = 8.5, 5.4, 3.2 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz).

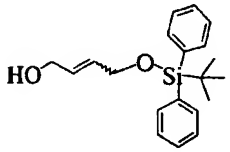
IR (ATR) cm^{-1}: 3257, 3087, 2947, 1587, 1496, 1475, 1308, 1090, 1279, 1147, 1086, 1014, 962, 879, 827, 760, 737, 679, 621, 523, 463, 413.

mp: 131-134 ℃.

MS m/z: 424 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{16}H_{16}ClF_2NO_4S_2$:C, 45.34; H, 3.80; Cl, 8.36; F, 8.96; N, 3.30; S, 15.13. Found: C, 45.22; H, 3.67; Cl, 8.34; F, 8.98; N, 3.38; S, 15.16.

参考例４０：<u>４－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）－２－ブテン－１－オール</u>



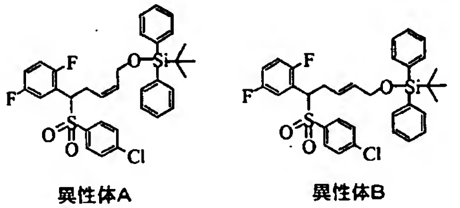
２－ブテン－１、４－ジオール（10.0 g, 113 mmol）及びイミダゾール（4.70 g, 69.0 mmol）をジクロロメタン／N，N－ジメチルホルムアミド混合液（200 ml / 200 ml）に溶解し、室温にてｔ－ブチルクロロジフェニルシラン（30.0 ml, 115 mmol）を滴下した。滴下終了後、反応液を室温にて4日間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物にジエチルエーテルを加えた後、不溶物をろ去した。得られたジエチルエーテル層を水にて洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（15.3 g, 46.9 mmol, 42%）を無色油状物質

として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.06 (9H, s), 4.01 (0.5H, br d, J = 6.1 Hz), 4.15 (1.5H, br d, J = 4.9 Hz), 4.18-4.26 (1.5H, m), 4.26 (0.5H, dm, J = 5.9 Hz), 5.60-5.75 (1H, m), 5.78 (3H, dm, J = 15.4 Hz), 7.34-7.52 (5H, m), 7.64-7.76 (4H, m).

MS m/z : 327 (M^++H).

実施例２４６：<u>（Ｚ）－２－［５－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－ペンテニル］－１，４－ジフルオロベンゼン（異性体２４６－Ａ）及び（Ｅ）－２－［５－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－ペンテニル］－１，４－ジフルオロベンゼン（異性体２４６－Ｂ）</u>



実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（400 mg, 1.32 mmol）及び４－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）－２－ブテン－１－オール（660 mg, 2.02 mmol）をトルエン（6 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（480 mg, 1.99 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、6時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 80:1）にて分離精製し、標記異性体２４６－Ａ（低極性）(149 mg, 0.244 mmol, 18%) を無色油状物質として、標記異性体２４６－Ｂ（高極性）(468 mg, 0.766 mmol, 58%) を無色油状物質として得た。

異性体２４６－Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.04 (9H, s), 2.64-2.78 (1H, m), 2.95-3.08 (1H, m), 4.09 (1H, ddm, J = 13.5, 5.6 Hz), 4.15 (1H, ddm, J = 13.5, 6.3 Hz), 4.45 (1H, ddm, J = 11.0, 3.4 Hz), 5.12 (1H, dtm, J = 11.0, 7.3 Hz), 5.62 (1H, dtm, J = 11.0, 6.3 Hz), 6.80-6.88 (1H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.02-7.21 (1H, m), 7.30-7.60 (10H, m), 7.60-7.72 (4H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 2931, 2856, 1583, 1496, 1473, 1427, 1327, 1151, 1111, 1088, 823, 754, 702, 615, 505.

MS m/z : 611 (M^++H), 633 (M^++Na).

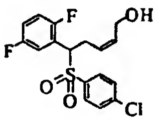
異性体２４６－B

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.93 (9H, s), 2.80-2.92 (1H, m), 3.14-3.26 (1H, m), 3.98-4.05 (2H, m), 4.01 (1H, dd, J = 11.5, 3.7 Hz), 5.43 (1H, dtm, J = 15.0, 7.3 Hz), 5.59 (1H, dtm, J = 15.0, 4.4 Hz), 6.75-6.88 (1H, m), 6.92-7.01 (1H, m), 7.22-7.50 (9H, m), 7.50-7.65 (6H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 2931, 2856, 1583, 1496, 1427, 1321, 1149, 1111, 1084, 1012, 822, 754, 700, 503.

MS m/z : 611 (M^++H), 633 (M^++Na).

実施例２４７：(Z) －５－［(４－クロロフェニル) スルホニル］－５－(２，５－ジフルオロフェニル) －２－ペンテン－１－オール



(Z) －２－［５－(t－ブチルジフェニルシリルオキシ) －１－［(４－クロロフェニル) スルホニル］－３－ペンテニル］－１，４－ジフルオロベンゼン (異性体２４６－A) (145 mg, 0.237 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 0.

5 ml, 0.5 mmol）を滴下した後、室温にて2時間攪拌した。反応液に水（0.2 ml）を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物（51 mg, 0.137 mmol, 58%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.35 (1H, br s), 2.82-2.95 (1H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 4.18-4.28 (1H, m), 4.56 (1H, ddm, J = 10.6, 4.5 Hz), 5.29 (1H, dtm, J = 11.0, 7.5 Hz), 5.67 (1H, dtm, J = 11.0, 6.6 Hz), 6.77-6.88 (1H, m), 6.92-7.02 (1H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.7 Hz).

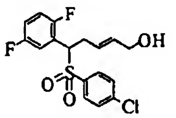
IR (ATR) cm^{-1}: 3560, 3016, 1585, 1495, 1475, 1427, 1396, 1308, 1277, 1218, 879, 827, 789, 752, 708, 679, 627, 467, 420.

mp: 60-63℃.

MS m/z : 390 (M^++NH_4).

Anal. Calcd for $C_{17}H_{15}ClF_2O_3S$: C, 54.77; H, 4.06; Cl, 9.51; F, 10.19; S, 8.60. Found: C, 54.57; H, 4.08; Cl, 9.41; F, 10.27; S, 8.74.

実施例２４８：（Ｅ）－５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）－２－ペンテン－１－オール



実施例２４６で得られた（Ｅ）－２－［５－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－ペンテニル］－１，４－ジフルオロベンゼン（異性体２４６－Ｂ）（465 mg, 0.761 mmol）をテトラヒドロフラン（10 ml）に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒド

ロフラン溶液（1.0 M, 1.5 ml, 1.5 mmol）を滴下した後、室温にて1時間攪拌した。反応液に水（0.2 ml）を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物（225 mg, 0.605 mmol, 80%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.21 (1H, br t, J = 5.5 Hz), 2.80-2.92 (1H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 3.96-4.06 (2H, m), 4.57 (1H, ddm, J = 11.2, 3.9 Hz), 5.44 (1H, dtm, J = 15.2, 7.3 Hz), 5.70 (1H, dtm, J = 15.2, 5.4 Hz), 6.78-6.88 (1H, m), 6.95-7.03 (1H, m), 7.22-7.30 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.7 Hz).

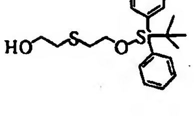
IR (ATR) cm^{-1}: 3552, 3087, 1583, 1495, 1427, 1396, 1309, 1281, 1219, 1186, 1142, 1082, 1016, 984, 874, 831, 775, 756, 710, 619, 553, 534, 467.

mp: 108-109℃.

MS m/z : 395 (M^++Na).

Anal. Calcd for $C_{17}H_{15}ClF_2O_3S$: C, 54.77; H, 4.06; Cl, 9.51; F, 10.19; S, 8.60. Found: C, 54.59; H, 4.03; Cl, 9.53; F, 10.17; S, 8.71.

参考例４１：<u>２－［２－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）エチルチオ］エタノール</u>



２，２’－チオジエタノール（10.0 g, 81.8 mmol）及びイミダゾール（4.70 g, 69.0 mmol）をジクロロメタン（200 ml）に溶解し、室温にてｔ－ブチルクロロジフェニルシラン（15.0 ml, 57.7 mmol）を滴下した。滴下終了後、反応液を室温にて14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物にジエチルエーテ

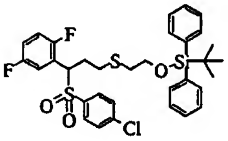
ルを加えた後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（11.3 g, 31.3 mmol, 54%）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.06 (9H, s), 2.19 (1H, br s), 2.62-2.72 (4H, m), 3.63 (2H, br t, J = 5.5 Hz), 3.80 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.32-7.52 (6H, m), 7.66-7.75 (4H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 3400, 2929, 2856, 1427, 1105, 822, 735, 700, 611, 503.

MS m/z : 383 (M^++Na).

実施例２４９：２－［３－［２－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）エチルチオ］－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］プロピル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（900 mg, 2.97 mmol）及び２－［２－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）エチルチオ］エタノール（1.64 g, 4.55 mmol）をトルエン（20 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（1.26 g, 5.22 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、9時間加熱還流した。反応液を放冷後、２－［２－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）エチルチオ］エタノール（500 mg, 1.39 mmol）及びシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（400 mg, 1.66 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 10:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記

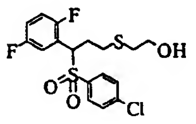
化合物（1.82 g, 2.82 mmol, 95%）を淡黄褐色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.02 (9H, s), 2.20-2.35 (2H, m), 2.50-2.74 (4H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 4.72-4.80 (1H, m), 6.77-6.85 (1H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 7.35-7.48 (8H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (4H, d, J = 8.1 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2931, 2858, 1583, 1496, 1323,1149, 1105, 1084, 754, 700, 503.

MS m/z : 667 (M^++Na).

実施例２５０：<u>２－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピルチオ］エタノール</u>



２－［３－［２－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）エチルチオ］－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］プロピル］－１，４－ジフルオロベンゼン（1.81 g, 2.80 mmol）をテトラヒドロフラン（30 ml）に溶解し、氷冷下にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（1.0 M, 8.0 ml, 8.0 mmol）を滴下した後、室温にて2時間攪拌した。反応液に水（3 ml）を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物（977 mg, 2.40 mmol, 86%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.97 (1H, t, J = 6.1 Hz), 2.30-2.45 (2H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 3.60-3.78 (2H, m), 4.81 (1H, dd, J = 9.6, 3.5 Hz), 6.80-6.90 (1H, m), 6.96-7.05 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.39 (2H, d, J =

8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz).

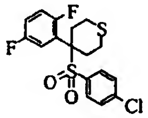
IR (ATR) cm^{-1}: 3564, 3072, 1583, 1496, 1275, 1144, 1082, 835, 810, 762, 627, 534, 480.

mp: 108-110℃.

MS m/z : 424 ($M^{+}+NH_4$).

Anal. Calcd for $C_{17}H_{17}ClF_2O_3S_2$: C, 50.18; H, 4.21; Cl, 8.71; F, 9.34; S, 15.76. Found: C, 49.94; H, 4.20; Cl, 8.84; F, 9.41; S, 15.70.

実施例２５１：<u>４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）テトラヒドロチオピラン</u>



２－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピルチオ］エタノール（800 mg, 2.00 mmol）をトルエン（50 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（1.50 g, 6.22 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 15:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物（504 mg, 1.28 mmol, 64%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.46 (2H, br t, J = 13.4 Hz), 2.57-2.78 (4H, m), 3.09 (2H, br s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.02-7.15 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz).

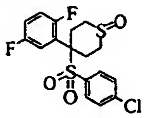
IR (ATR) cm^{-1}: 2927, 1574, 1495, 1306, 1267, 1147, 1080, 877, 825, 750, 710, 619, 561, 472.

mp: 188-190℃.

MS m/z : 389 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{17}H_{15}ClF_2O_2S_2$ 0.25H_2O: C, 51.90; H, 3.97; Cl, 9.01; F, 9.66; S, 16.30. Found: C, 52.20; H, 3.91; Cl, 9.20; F, 9.85; S, 16.36.

実施例２５２：４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）テトラヒドロチオピラン－１－オン



４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）テトラヒドロチオピラン（200 mg, 0.508 mmol）をジクロロメタン（30 ml）に溶解した後、氷冷下にて３－クロロ過安息香酸（106 mg, 0.614 mmol）を加えた。室温にて14時間攪拌後、反応混合液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物（163 mg, 0.403 mmol, 79%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.30-3.55 (8H, m), 6.85-7.04 (1H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 7.33 (0.8H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (0.8H, d, J = 8.3 Hz), 7.44 (1.2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1.2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3095, 1576, 1491, 1308, 1279, 1146, 1082, 879, 818, 800, 752, 712, 621, 565, 474.

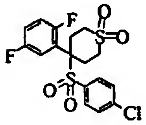
mp: 173-182℃.

MS m/z : 405 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{17}H_{15}ClF_2O_3S_2$: C, 50.43; H, 3.73; Cl, 8.76; F, 9.38; S, 1

5.85. Found: C, 50.60; H, 3.76; Cl, 8.81; F, 9.48; S, 15.92.

実施例２５３：４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）テトラヒドロチオピラン－１，１－ジオキシド



実施例２５１で得られた４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）テトラヒドロチオピラン（100 mg, 0.254 mmol）をジクロロメタン（15 ml）に溶解した後、氷冷下にて３－クロロ過安息香酸（110 mg, 0.637 mmol）を加えた。室温にて5時間攪拌後、反応液にジエチルエーテルを加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物（89 mg, 0.211 mmol, 83%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.80-3.02 (4H, m), 3.02-3.24 (4H, m), 6.91-7.01 (1H, m), 7.06-7.13 (1H, m), 7.14-7.22 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.7 Hz).

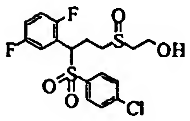
IR (ATR) cm^{-1}: 1577, 1496, 1473, 1415, 1311, 1201, 1149, 1122, 1080, 874, 854, 822, 754, 708, 623, 567, 474.

mp: 204-206℃.

MS m/z : 421 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{17}H_{15}ClF_2O_4S_2$: C, 48.51; H, 3.59; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 15.24. Found: C, 48.61; H, 3.60; Cl, 8.44; F, 9.05; S, 15.21.

実施例２５４：２－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピルスルフィニル］エタノール



実施例２５０で得られた２－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピルチオ］エタノール（65 mg, 0.16 mmol）をジクロロメタン（5 ml）に溶解した後、氷冷下にて３－クロロ過安息香酸（33 mg, 0.19 mmol）を加えた。室温にて14時間攪拌後、反応混合液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物（50 mg, 0.12 mmol, 74%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.52-2.65 (2H, m), 2.80-3.02 (5H, m), 4.11-4.22 (2H, m), 4.68-4.78 (1H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 6.97-7.04 (1H, m), 7.21-7.30 (1H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.50-7.58 (2H, m).

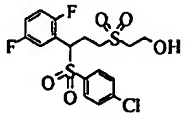
IR (ATR) cm^{-1}: 3421, 3259, 1585, 1496, 1319, 1147, 1086, 1028, 989, 833, 756, 555, 534, 480, 463.

mp: 124-132℃.

MS m/z : 423 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{17}H_{17}ClF_2O_4S_2$: C, 48.28; H, 4.05; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 15.24. Found: C, 48.03; H, 4.01; Cl, 8.33; F, 8.93; S, 15.06.

実施例２５５：２－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピルスルホニル］エタノール



実施例２５０で得られた２－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピルチオ］エタノール（65 mg, 0.16 mmol）をジクロロメタン（5 ml）に溶解した後、氷冷下にて３－クロロ過安息香酸（66 mg, 0.38 mmol）を加えた。室温にて14時間攪拌後、反応混合液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物（53 mg, 0.12 mmol, 76%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 2.19 (1H, t, J = 5.1 Hz), 2.56-2.70 (1H, m), 2.97-3.10 (1H, m), 3.12-3.28 (4H, m), 4.12 (2H, q, J = 5.1 Hz), 4.77 (1H, dd, J = 9.4, 5.7 Hz), 6.82-6.92 (1H, m), 6.98-7.07 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.7 Hz).

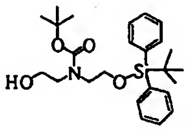
IR (ATR) cm^{-1}: 3525, 3076, 1576, 1496, 1315, 1279, 1146, 1128, 1082, 1034, 1011, 997, 835, 758, 631, 559, 542, 523, 488, 467, 430.

mp: 111-113℃.

MS m/z : 439 (M$^+$+H).

Anal. Calcd for $C_{17}H_{17}ClF_2O_5S_2$: C, 46.52; H, 3.90; Cl, 8.08; F, 8.66; S, 14.61. Found: C, 46.46; H, 3.82; Cl, 8.15; F, 8.66; S, 14.55.

参考例４２：<u>N－［２－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）エチル］－N－（２－ヒドロキシエチル）カルバミン酸ｔ－ブチル</u>



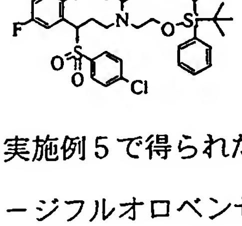
N，N－ビス（２－ヒドロキシエチル）カルバミン酸ｔ－ブチル（9.00 g，43.8 mmol）及びイミダゾール（2.60 g，38.2 mmol）をジクロロメタン／N，N－ジメチルホルムアミド混合液（70ml / 70ml）に溶解し、室温にてｔ－ブチルクロロジフェニルシラン（8.1 ml，31 mmol）を滴下した。滴下終了後、反応液を室温にて14時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残留物にジエチルエーテルを加えた後、水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（7.41 g，16.7 mmol，54%）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ：1.05（9H，s），1.30-1.60（9H，m），3.30-3.52（4H，m），3.68-3.90（4H，m），7.34-7.50（6H，m），7.60-7.72（4H，m）.

IR（ATR）cm^{-1}：2931，2858，1693，1670，1408，1365，1171，1144，1105，1051，933，822，737，700，613，501.

MS m/z：444（M^{+}+H）.

実施例２５６：<u>N－［２－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）エチル］－N－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル］カルバミン酸ｔ－ブチル</u>



実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（500 mg，1.65 mmol）及びN－［２－（ｔ－ブチルジフ

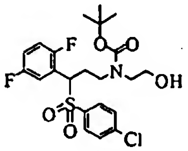
ェニルシリルオキシ）エチル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）カルバミン酸ｔ－ブチル（950 mg, 2.14 mmol）をトルエン（20 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（600 mg, 2.49 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、9時間加熱還流した。反応液を放冷後、Ｎ－［２－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）エチル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）カルバミン酸ｔ－ブチル（500 mg, 1.13 mmol）及びシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（300 mg, 1.24 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 15:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（1.14 g, 1.57 mmol, 95%）を淡黄褐色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.97 (9H, s), 1.20-1.50 (9H, m), 2.29 (1H, br s), 2.62-2.78 (1H, m), 3.05-3.50 (4H, m), 3.66 (2H, br s), 4.40-4.60 (1H, m), 6.81 (1H, br s), 6.98 (1H, br s), 7.18-7.70 (15H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 2931, 1689, 1585, 1496, 1473, 1323, 1149, 1086, 737, 700, 613, 467, 426.

MS m/z : 726 (M$^+$+H).

実施例２５７：<u>Ｎ－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）カルバミン酸ｔ－ブチル</u>



Ｎ－［２－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）エチル］－Ｎ－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル］カルバミン酸ｔ－ブチル（1.13 g, 1.55 mmol）をテトラヒドロフラン（20

ml）に溶解し、氷冷下にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（1.0 M, 5.0 ml, 5.0 mmol）を滴下した後、室温にて1時間攪拌した。反応液に水（2 ml）を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（651 mg, 1.32 mmol, 85%）を白色泡状物質として得た。

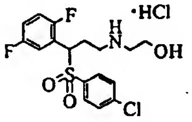
^{1}H-NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ：1.39（9H, s），2.28-2.42（1H, m），2.70-2.80（1H, m），3.15-3.32（3H, m），3.40（1H, br s），3.68-3.80（2H, m），4.54（1H, br s），6.78-6.88（1H, m），6.95-7.03（1H, m），7.20-7.31（1H, m），7.39（2H, d, J = 8.7 Hz），7.52（2H, d, J = 8.7 Hz）.

IR（ATR）cm^{-1}: 3438, 2976, 2933, 1685, 1583, 1496, 1475, 1319, 1279, 1147, 1084, 1012, 827, 756, 710, 629, 555, 525, 467.

MS m/z : 490（M^++H），512（M^++Na）.

Anal. Calcd for $C_{22}H_{26}ClF_2NO_5S$ 0.25H_2O: C, 53.44; H, 5.40; Cl, 7.17; F, 7.68; N, 2.83; S, 6.48. Found: C, 53.39; H, 5.45; Cl, 7.21; F, 7.48; N, 2.95; S, 6.51.

実施例２５８：<u>２－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピルアミノ］エタノール塩酸塩</u>



Ｎ－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）カルバミン酸ｔ－ブチル（300 mg, 0.607 mmol）をジクロロメタン（5 ml）に溶解し、氷冷下にてトリフルオロ酢酸（0.5 ml）を滴下した。反応液を室温にて2時間攪拌した後、反応液

を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に１規定塩酸エタノール溶液（5 ml）を加えた後、混合物を減圧濃縮し白色固体を得た。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物（249 mg, 0.579 mmol, 95%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.42-2.58 (1H, m), 2.77-2.90 (1H, m), 2.96 (1H, td, J = 11.8, 4.8 Hz), 3.06-3.15 (2H, m), 3.22 (1H, td, J = 11.8, 5.1 Hz), 3.75 (2H, dd, J = 5.7, 4.5 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 9.6, 5.3 Hz), 6.98 (1H, td, J = 9.3 4.4 Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.8 Hz).

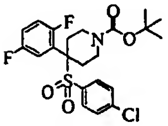
IR (ATR) cm^{-1}: 3535, 2956, 2902, 2677, 1576, 1496, 1306, 1232, 1192, 1146, 1084, 1016, 822, 754, 710, 633, 548, 521, 472, 442.

mp: 216-220℃.

MS m/z : 390 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{17}H_{18}ClF_2NO_3S$ HCl $0.25H_2O$: C, 47.40; H, 4.56; Cl, 16.46; F, 8.82; N, 3.25; S, 7.44. Found: C, 47.52; H, 4.47; Cl, 16.47; F, 9.06; N, 3.36; S, 7.58.

実施例２５９：<u>４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ピペリジンカルボン酸ｔ－ブチル</u>



実施例２５７で得られたＮ－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル］－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）カルバミン酸ｔ－ブチル（200 mg, 0.404 mmol）をトルエン（10 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（200 mg, 0.829 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、8時間加熱還流した。反応液を放冷後、シアノメチレントリ

－ｎ－ブチルホスホラン（200 mg, 0.829 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物（140 mg, 0.297 mmol, 74%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.43 (9H, s), 2.27 (2H, br t, J = 14.2 Hz), 2.67 (4H, br s), 4.18 (2H, br s), 6.82-6.92 (1H, m), 7.03-7.16 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz).

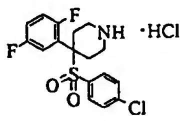
IR (ATR) cm^{-1}: 2979, 1682, 1583, 1410, 1315, 1244, 1188, 1144, 1088, 831, 754, 623, 563, 534, 474.

mp: 101-106℃.

MS m/z : 472 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{22}H_{24}ClF_2NO_4S$: C, 55.99; H, 5.13; Cl, 7.51; F, 8.05; N, 2.97; S, 6.79. Found: C, 55.89; H, 5.19; Cl, 7.35; F, 7.97; N, 3.02; S, 6.80.

実施例２６０：<u>４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン塩酸塩</u>



４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ピペリジンカルボン酸ｔ－ブチル（3.17 g, 6.72 mmol）をジクロロメタン（100 ml）に溶解し、氷冷下にてトリフルオロ酢酸（10.0 ml）を滴下した。反応液を室温にて2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮

残渣に1規定塩酸エタノール溶液（30 ml）を加えた後、混合物を減圧濃縮し白色固体を得た。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物（2.74 g, 6.71 mmol, quant.）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2.57 (2H, tm, J = 14.1 Hz), 2.85 (2H, tm, J = 12.6 Hz), 2.98 (2H, br s), 3.54 (2H, dm, J = 13.7 Hz), 7.02-7.12 (1H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz).

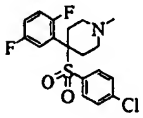
IR (ATR) cm^{-1}: 3338, 2943, 2713, 1579, 1495, 1469, 1311, 1196, 1144, 1082, 1012, 893, 818, 750, 623, 567.

mp: 239-246℃ (decomp.).

MS m/z : 372 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{17}H_{16}ClF_2NO_2S$ HCl $0.75H_2O$: C, 48.41; H, 4.42; Cl, 16.81; F, 9.01; N, 3.32; S, 7.60. Found: C, 48.60; H, 4.31; Cl, 16.33; F, 9.16; N, 3.46; S, 7.80.

実施例２６１：４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－メチルピペリジン



４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン塩酸塩（100 mg, 0.245 mmol）、トリエチルアミン（0.070 ml, 0.50 mmol）及び 37% ホルムアルデヒド水溶液（0.060 ml, 0.739 mmol）をジクロロメタン（5 ml）に加えた後、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（220 mg, 1.04 mmol）を加えた。室温にて14時間撹拌した後、反応液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（6.0 ml）を加え、室温にて30分間撹拌した。反応混

合物にジエチルエーテルを加えた後、1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、標記化合物（70 mg, 0.18 mmol, 74%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.90 (2H, tm, J = 12.5 Hz), 2.17 (3H, s), 2.42 (2H, tm, J = 11.8 Hz), 2.50-2.90 (2H, m), 2.89 (2H, dt, J = 12.0, 2.9 Hz), 6.82-6.92 (1H, m), 7.03-7.16 (2H, m), 7.38 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.42 (2H, d, J = 9.0 Hz).

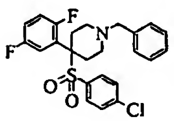
IR (ATR) cm^{-1}: 3084, 3006, 2943, 2850, 2796, 1577, 1496, 1462, 1313, 1281, 1184, 1147, 1086, 814 752, 712, 631, 571, 534, 474, 440.

mp: 172-175℃.

MS m/z : 386 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{18}ClF_2NO_2S$: C, 56.03; H, 4.70; Cl, 9.19; F, 9.85; N, 3.63; S, 8.31. Found: C, 55.92; H, 4.72; Cl, 9.10; F, 9.91; N, 3.67; S, 8.39.

実施例２６２：<u>１－ベンジル－４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン</u>



実施例２６０で得られた４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（2，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン塩酸塩（100 mg, 0.245 mmol）、トリエチルアミン（0.070 ml, 0.50 mmol）及び ベンズアルデヒド（0.050 ml, 0.428 mm

ol）をジクロロメタン（5 ml）に加えた後、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（110 mg, 0.500 mmol）を加えた。室温にて14時間攪拌した後、反応液に１規定水酸化ナトリウム水溶液（3.0 ml）を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルを加えた後、１規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 50:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（87 mg, 0.19 mmol, 77%）を白色泡状物質として得た。

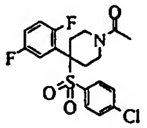
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.93 (2H, br t, J = 12.5 Hz), 2.46 (2H, br t, J = 11.6 Hz), 2.65 (2H, br s), 2.93 (2H, dm, J = 12.5 Hz), 3.36 (2H, s), 6.81-6.94 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.20-7.34 (5H, m), 7.37 (4H, s).

IR (ATR) cm^{-1}: 2812, 2769, 1583, 1495, 1313, 1259, 1188, 1144, 1088, 810, 752, 698, 629, 571, 542, 469.

MS m/z : 462 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{24}H_{22}ClF_2NO_2S$: C, 62.40; H, 4.80; Cl, 7.67; F, 8.23; N, 3.03; S, 6.94. Found: C, 62.50; H, 4.98; Cl, 7.50; F, 8.05; N, 3.04; S, 6.90.

実施例２６３：<u>１－［４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジノ］－１－エタノン</u>



実施例２６０で得られた４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン塩酸塩（90 mg, 0.22 mmol）及びトリエチルアミン（0.092 ml, 0.66 mmol）をジクロロメタン（4 ml）に溶解し、室温

にて塩化アセチル（0.024 ml, 0.34 mmol）を加えた。室温にて14時間撹拌した後、反応液に飽和重曹水（0.5 ml）を加えた。反応混合物を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物（48 mg, 0.12 mmol, 53%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.08 (3H, s), 2.20-2.42 (2H, m), 2.49 (1H, br t, J = 13.0 Hz), 2.60-2.75 (1H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.01 (1H, br t, J = 13.2 Hz), 3.92 (1H, dm, J = 13.4 Hz), 4.70 (1H, dm, J = 13.9 Hz), 6.85-6.94 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz).

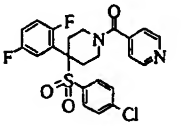
IR (ATR) cm^{-1}: 3084, 1653, 1496, 1427, 1309, 1279, 1244, 1144, 1088, 993, 754, 627, 563, 474.

mp: 159-160℃.

MS m/z : 414 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{18}ClF_2NO_3S$: C, 55.14; H, 4.38; Cl, 8.57; F, 9.18; N, 3.38; S, 7.75. Found: C, 55.07; H, 4.49; Cl, 8.69; F, 9.30; N, 3.41; S, 7.77.

実施例２６４：<u>［４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジノ］（４－ピリジル）メタノン</u>



実施例２６３と同様の方法により、実施例２６０で得られた４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン塩酸

塩（80 mg, 0.20 mmol）及びイソニコチノイルクロリド塩酸塩（60 mg, 0.34 mmol）を用い、標記化合物（84 mg, 0.18 mmol, 90%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.24-2.55 (2H, m), 2.60-2.90 (3H, m), 2.90-3.10 (1H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 4.74-4.90 (1H, m), 6.84-6.92 (1H, m), 7.04-7.14 (2H, m), 7.18-7.25 (2H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.70 (2H, d, J = 5.9 Hz).

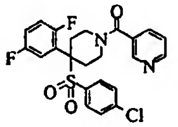
IR (ATR) cm^{-1}: 3032, 1630, 1496, 1439, 1311, 1279, 1146, 1086, 1013, 810, 752, 625, 561, 505.

mp: 245-248℃.

MS m/z : 477 (M^++H).

FAB-MS: 477.0839 (Calcd for $C_{23}H_{20}ClF_2N_2O_3S$: 477.0851).

実施例２６５：［４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジノ］（３－ピリジル）メタノン



実施例２６３と同様の方法により、実施例２６０で得られた４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン塩酸塩（90 mg, 0.22 mmol）及びニコチノイルクロリド塩酸塩（60 mg, 0.34 mmol）を用い、標記化合物（75 mg, 0.16 mmol, 71%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.20-4.90 (8H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.08-7.18 (2H, m), 7.32-7.43 (1H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.73 (1H, dt, J = 7.8, 2.0 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 2.0, 1.0 Hz), 8.68 (1H, dd, J = 4.9, 2.0 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1631, 1585, 1493, 1444, 1315, 1144, 1088, 831, 756, 625,

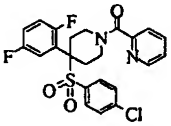
557, 505, 474.

mp: 119-124℃.

MS m/z : 477 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{23}H_{19}ClF_2N_2O_3S$: C, 57.92; H, 4.02; Cl, 7.43; F, 7.97; N, 5.87; S, 6.72. Found: C, 57.69; H, 4.08; Cl, 7.33; F, 7.97; N, 5.94; S, 6.78.

実施例２６６：[４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジノ］（２－ピリジル）メタノン



実施例２６３と同様の方法により、実施例２６０で得られた４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン塩酸塩（80 mg, 0.20 mmol）及びピコリノイルクロリド塩酸塩（60 mg, 0.34 mmol）を用い、標記化合物（77 mg, 0.16 mmol, 82%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.35-2.52 (2H, m), 2.60-2.90 (3H, m), 3.09 (1H, br t, J = 13.1 Hz), 4.21 (1H, dm, J = 13.5 Hz), 4.83 (1H, dm, J = 14.0 Hz), 6.82-6.95 (1H, m), 7.04-7.18 (2H, m), 7.30-7.45 (5H, m), 7.65 (1H, dm, J = 7.8 Hz), 7.80 (1H, td, J = 7.8, 1.7 Hz), 8.55 (1H, dm, J = 4.9 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3084, 1635, 1496, 1311, 1146, 1086, 1007, 843, 804, 752, 629, 555, 467.

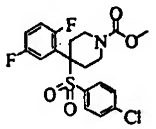
mp: 193-196℃.

MS m/z : 477 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{23}H_{19}ClF_2N_2O_3S$: C, 57.92; H, 4.02; Cl, 7.43; F, 7.97; N,

5.87; S, 6.72. Found: C, 57.94; H, 4.08; Cl, 7.48; F, 7.99; N, 5.92; S, 6.81.

実施例２６７：４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ピペリジンカルボン酸メチル



実施例２６３と同様の方法により、実施例２６０で得られた４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン塩酸塩 (90 mg, 0.22 mmol) 及びクロロギ酸メチル (0.026 ml, 0.34 mmol) を用い、標記化合物 (62 mg, 0.14 mmol, 65%) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.29 (2H, tm, J = 12.1 Hz), 2.55-2.85 (4H, m), 3.68 (3H, s), 4.22 (2H, br s), 6.82-6.92 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz).

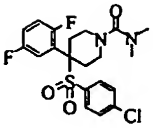
IR (ATR) cm^{-1}: 1695, 1493, 1450, 1400, 1248, 1188, 1142, 1090, 901, 825, 623, 565, 534, 474.

mp: 123-126℃.

MS m/z : 430 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{18}ClF_2NO_4S$: C, 53.09; H, 4.22; Cl, 8.25; F, 8.84; N, 3.26; S, 7.46. Found: C, 52.89; H, 4.20; Cl, 8.27; F, 8.90; N, 3.35; S, 7.58.

実施例２６８：Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド



実施例２６３と同様の方法により、実施例２６０で得られた４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン塩酸塩（90 mg, 0.22 mmol）及びN，N－ジメチルカルバモイルクロリド（0.031 ml, 0.34 mmol）を用い、標記化合物（81 mg, 0.18 mmol, 83%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.40 (2H, br t, J = 12.1 Hz), 2.60-2.80 (4H, m), 2.81 (6H, s), 3.72 (2H, dm, J = 13.7 Hz), 6.82-6.92 (1H, m), 7.04-7.14 (2H, m), 7.35 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.39 (2H, d, J = 9.0 Hz).

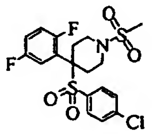
IR (ATR) cm^{-1}: 1651, 1576, 1496, 1469, 1365, 1308, 1190, 1146, 1074, 1034, 914, 814, 758, 752, 617, 561, 474.

mp: 143-146℃.

MS m/z : 443 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}ClF_2N_2O_3S$: C, 54.24; H, 4.78; Cl, 8.00; F, 8.58; N, 6.32; S, 7.24. Found: C, 53.96; H, 4.73; Cl, 8.14; F, 8.64; N, 6.34; S, 7.32.

実施例２６９：<u>４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－（メチルスルホニル）ピペリジン</u>



実施例２６３と同様の方法により、実施例２６０で得られた４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン塩酸

塩（90 mg, 0.22 mmol）及び塩化メタンスルホニル（0.026 ml, 0.34 mmol）を用い、標記化合物（72 mg, 0.16 mmol, 73%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.48 (2H, br t, J = 12.1 Hz), 2.60-2.90 (4H, m), 2.72 (3H, s), 3.88 (2H, dm, J = 12.9 Hz), 6.88-6.96 (1H, m), 7.04-7.14 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.9 Hz).

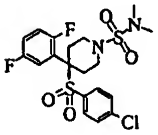
IR (ATR) cm^{-1}: 1579, 1495, 1308, 1257, 1138, 966, 814, 752, 623, 565, 513.

mp: 176-178℃.

MS m/z : 450 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{18}ClF_2NO_3S$: C, 48.05; H, 4.03; Cl, 7.88; F, 8.45; N, 3.11; S, 14.25. Found: C, 48.02; H, 4.00; Cl, 7.91; F, 8.52; N, 3.22; S, 14.28.

実施例２７０：N, N－ジメチル－４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ピペリジンスルホンアミド



実施例２６３と同様の方法により、実施例２６０で得られた４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン塩酸塩（90 mg, 0.22 mmol）及びN，N－ジメチルスルファモイルクロリド（0.036 ml, 0.34 mmol）を用い、標記化合物（84 mg, 0.18 mmol, 80%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.45 (2H, br t, J = 12.5 Hz), 2.68-2.90 (4H, m), 2.79 (6H, s), 3.73 (2H, dm, J = 13.4 Hz), 6.80-6.92 (1H, m), 7.05-7.14 (2H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz).

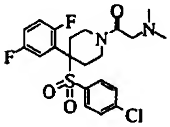
IR (ATR) cm^{-1}: 1576, 1493, 1469, 1315, 1144, 984, 904, 808, 742, 621, 553, 519, 472.

mp: 125-129℃.

MS m/z : 479 (M^{+}+H).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{21}ClF_2N_2O_4S_2$: C, 47.65; H, 4.42; Cl, 7.40; F, 7.93; N, 5.85; S, 13.39. Found: C, 47.62; H, 4.40; Cl, 7.42; F, 8.03; N, 5.95; S, 13.43.

実施例２７１：1－［4－［（4－クロロフェニル）スルホニル］－4－（2,5－ジフルオロフェニル）ピペリジノ］－2－（ジメチルアミノ）－1－エタノン



実施例２６０で得られた４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（2,5－ジフルオロフェニル）ピペリジン塩酸塩（100 mg, 0.245 mmol)、N，N－ジメチルグリシン（40 mg, 0.39 mmol） 及びN－メチルモルホリン（0.142 ml, 1.29 mmol）をジクロロメタン（5 ml）に溶解し、室温にて１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（80 mg, 0.42 mmol）を加えた。室温にて14時間撹拌した後、反応液に飽和重曹水（0.5 ml）を加えた。反応混合物を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、標記化合物（70 mg, 0.15 mmol, 62%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.15-2.40 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.50 (1H, br t, J = 12.9 Hz), 2.60-2.85 (2H, m), 2.93 (1H, br t, J = 12.0 Hz), 3.03

(1H, d, J = 13.2 Hz), 3.13 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.32 (1H, br d, J = 14.4 Hz), 4.67 (1H, br d, J = 13.7 Hz), 6.83-6.93 (1H, m), 7.02-7.16 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz).

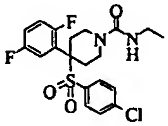
IR (ATR) cm^{-1}: 2829, 2773, 1635, 1460, 1313, 1142, 1090, 827, 806, 754, 625, 561, 523, 474.

mp: 88-92℃.

MS m/z : 457 (M^{+}+H).

Anal. Calcd for $C_{21}H_{23}ClF_2N_2O_3S$: C, 55.20; H, 5.07; Cl, 7.76; F, 8.32; N, 6.13; S, 7.02. Found: C, 55.15; H, 5.18; Cl, 7.76; F, 8.40; N, 6.13; S, 7.13.

実施例２７２：<u>Ｎ－エチル－４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ピペリジンカルボキサミド</u>



実施例２６０で得られた４－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－４－（２，５－ジフルオロフェニル）ピペリジン塩酸塩（80 mg, 0.20 mmol）及びトリエチルアミン（0.092 ml, 0.66 mmol）をジクロロメタン（4 ml）に溶解し、室温にてイソシアン酸エチル（0.027 ml, 0.34 mmol)を加えた。室温にて6時間攪拌した後、反応液に飽和重曹水（0.5 ml）を加えた。反応混合物を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 50:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、標記化合物（74 mg, 0.17 mmol, 85%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.33 (2H, br t, J

= 11.8 Hz), 2.72 (4H, br t, J = 12.0 Hz), 3.18-3.30 (2H, m), 3.99 (2H, dm, J = 13.4 Hz), 4.30-4.40 (1H, m), 6.84-6.95 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz).

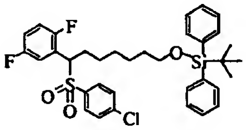
IR (ATR) cm^{-1}: 3286, 1622, 1496, 1309, 1265, 1144, 1090, 889, 825, 752, 629, 567, 542, 474.

mp: 172-174℃.

MS m/z : 443 (M^{+}+H).

Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}ClF_2N_2O_3S$: C, 54.24; H, 4.78; Cl, 8.00; F, 8.58; N, 6.32; S, 7.24. Found: C, 54.18; H, 4.76; Cl, 8.15; F, 8.70; N, 6.41; S, 7.39.

実施例２７３：２－［７－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］ヘプチル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（470 mg, 1.55 mmol）及び６－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）－１－ヘキサノール（740 mg, 2.08 mmol）をトルエン（20 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（500 mg, 2.07 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、7時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 10:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（786 mg, 1.23 mmol, 79%）を淡黄褐色油状物質として得た。

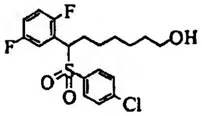
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.02 (9H, s), 1.10-1.40 (6H, m), 1.42-1.55 (2H, m), 2.00-2.14 (1H, m), 2.35-2.48 (1H, m), 3.60 (2H, t, J = 6.5 Hz),

4.49 (1H, dd, J = 11.6, 2.6 Hz), 6.76-6.89 (1H, m), 6.94-7.03 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.34-7.50 (8H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (4H, dm, J = 8.1 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2931, 2856, 1583, 1496, 1427, 1323, 1149, 1105, 1084, 822, 700, 627, 613, 503, 486, 467.

MS m/z : 641 $(M^{+}+H)$.

実施例２７４：<u>７－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－７－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ヘプタノール</u>



２－［７－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］ヘプチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（786 mg, 1.23 mmol）をテトラヒドロフラン（20 ml）に溶解し、氷冷下にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（1.0 M, 4.0 ml, 4.0 mmol）を滴下した後、室温にて14時間攪拌した。反応液に水（2 ml）を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物（403 mg, 1.00 mmol, 81%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.10-1.75 (9H, m), 2.02-2.20 (1H, m), 2.38-2.52 (1H, m), 3.60 (2H, t, J = 6.4Hz), 4.50 (1H, dd, J = 11.7, 3.2 Hz), 6.78-6.90 (1H, m), 6.92-7.05 (1H, m), 7.20-7.35 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3338, 2935, 2860, 1583, 1495, 1325, 1149, 1082, 1012, 752,

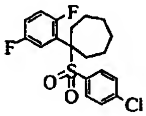
631, 542, 467.

mp: 77-79℃.

MS m/z : 403 (M^++H), 420 (M^++NH_4).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{21}ClF_2O_3S$: C, 56.64; H, 5.25; Cl, 8.80; F, 9.43; S, 7.96. Found: C, 56.16; H, 5.18; Cl, 8.80; F, 9.36; S, 8.00.

実施例２７５：２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］シクロヘプチル－１，４－ジフルオロベンゼン



７－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－７－（２，５－ジフルオロフェニル）－１－ヘプタノール（200 mg, 0.496 mmol）をトルエン（5 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（400 mg, 1.66 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 10:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物（111 mg, 0.288 mmol, 58%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.34-1.50 (4H, m), 1.50-1.68 (2H, m), 1.82-1.98 (2H, m), 2.36 (2H, tm, J = 12.5 Hz), 2.65-2.78 (2H, m), 6.84-6.94 (1H, m), 6.97-7.08 (2H, m), 7.34 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.37 (2H, d, J = 9.0 Hz).

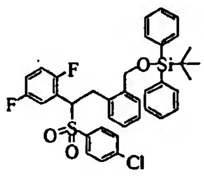
IR (ATR) cm^{-1}: 2931, 2856, 1577, 1493, 1473, 1308, 1277, 1186, 1140, 1086, 1012, 881, 818, 748, 710, 615, 559, 467.

mp: 101-103℃.

MS m/z : 402 (M^++NH_4).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{19}ClF_2O_2S$: C, 59.29; H, 4.98; Cl, 9.21; F, 9.87; S, 8.33. Found: C, 59.21; H, 4.86; Cl, 9.25; F, 9.96; S, 8.48.

実施例２７６：２－［２－［２－［（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）メチル］フェニル］－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］エチル］－１，４－ジフルオロベンゼン



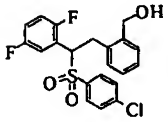
実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（600 mg, 1.98 mmol）及び［２－［（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）メチル］フェニル］メタノール（1.00 g, 2.66 mmol）をトルエン（20 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（640 mg, 2.65 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、２－［（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）メチル］フェニル］メタノール（400 mg, 1.06 mmol）及びシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（400 mg, 1.66 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 15:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（1.13 g, 1.71 mmol, 86%）を淡黄褐色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.09 (9H, s), 3.30 (1H, dd, J = 14.7, 11.2 Hz), 3.80 (1H, dd, J = 14.7, 3.4 Hz), 4.65 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.70-4.85 (2H, m), 6.64-6.74 (1H, m), 6.82 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.85-6.94 (1H, m), 7.03 (1H, td, J = 7.5, 1.4 Hz), 7.15 (1H, td, J = 7.5, 1.2 Hz), 7.20-7.55 (12H, m), 7.65-7.76 (4H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 2931, 2856, 1583, 1496, 1473, 1427, 1319, 1149, 1111, 1082, 822, 740, 700, 634, 501.

MS m/z : 661 (M^++H), 683 (M^++Na).

実施例２７７：［２－［２－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］フェニル］メタノール



２－［２－［２－［（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）メチル］フェニル］－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］エチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（1.10 g, 1.66 mmol）をテトラヒドロフラン（20 ml）に溶解し、氷冷下にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（1.0 M, 5.0 ml, 5.0 mmol）を滴下した後、室温にて14時間攪拌した。反応液に水（3 ml）を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、標記化合物（595 mg, 1.41 mmol, 85%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.92 (1H, dd, J = 6.1, 4.9 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 14.1, 10.0 Hz), 4.00 (1H, dd, J = 14.1, 3.4 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 12.3, 4.9 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 12.3, 6.1 Hz), 5.10 (1H, dm, J = 10.0 Hz), 6.66-6.75 (1H, m), 6.82 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.89-6.98 (1H, m), 7.06 (1H, td, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.17 (1H, td, J = 7.5, 1.2 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 7.5, 1.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (1H, br s), 7.58 (2H, d, J = 8.7 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3506, 1576, 1493, 1313, 1279, 1213, 1144, 1080, 1014, 829,

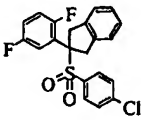
750, 708, 634, 536, 471.

mp: 107-108℃.

MS m/z : 422 (M^+).

Anal. Calcd for $C_{21}H_{17}ClF_2O_3S$: C, 59.65; H, 4.05; Cl, 8.38; F, 8.99; S, 7.58. Found: C, 59.46; H, 3.97; Cl, 8.41; F, 9.05; S, 7.67.

実施例２７８：２－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－（２，５－ジフルオロフェニル）インダン



２－［２－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］フェニル］メタノール（80 mg, 0.19 mmol）をトルエン（5 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（140 mg, 0.580 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、8時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 5:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、標記化合物（32 mg, 0.079 mmol, 42%）を白色粉末として得た。

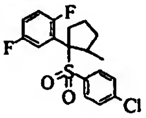
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.72 (2H, dm, J = 17.6 Hz), 4.18 (2H, dd, J = 17.6, 2.9 Hz), 6.95-7.04 (1H, m), 7.04-7.12 (4H, m), 7.12-7.21 (1H, m), 7.21-7.30 (1H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.7 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1572, 1495, 1306, 1138, 1078, 821, 754, 656, 598, 571, 525, 478, 451.

mp: 209-210℃ (dec.).

MS m/z : 422 (M^++NH_4).

実施例２７９：<u>２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－メチルシクロペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン</u>



実施例３８にて得られた２－［５－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）－１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－メチルペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（異性体混合物）(1.40 g, 2.23 mmol) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、氷冷下にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 5.0 ml, 5.0 mmol) を滴下した後、室温にて14時間攪拌した。反応液に水 (3 ml) を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）－４－メチル－１－ペンタノール（異性体混合物）(879 mg, quant.)を無色油状物質として得た。

得られた５－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（２，５－ジフルオロフェニル）－４－メチル－１－ペンタノール（異性体混合物）をトルエン (10 ml) に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン (1.00 g, 4.14 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 20:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (423 mg, 1.14 mmol, 51%) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.85 (1H, d, J = 6.8 Hz), 1.50-1.80 (1.67H, m), 1.72 (2H, d, J = 7.1 Hz), 1.84-2.50 (3H, m), 2.62-3.05 (2H, m), 3.3

0-3.45 (0.33H, m), 6.72-6.92 (1.33H, m), 6.92-7.06 (1H, m), 7.12-7.22 (0.67H, m), 7.27-7.40 (4H, m).

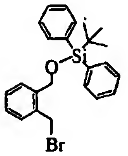
IR (ATR) cm^{-1}: 1579, 1493, 1300, 1263, 1190, 1136, 1092, 1080, 1012, 839, 823, 756, 746, 712, 638, 600, 579, 546, 517, 472.

mp: 105-109℃.

MS m/z : 393 (M^++Na).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}ClF_2O_2S$: C, 58.30; H, 4.57; Cl, 9.71; F, 10.15; S, 8.79. Found: C, 58.27; H, 4.57; Cl, 9.71; F, 10.15; S, 8.79.

参考例４３：（２－ブロモメチルベンジルオキシ）－ｔ－ブチルジフェニルシラン



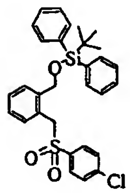
［２－［（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）メチル］フェニル］メタノール（3.00 g, 7.97 mmol）及び四臭化炭素（3.40 g, 10.3 mmol）をジクロロメタン（50 ml）に溶解した後、氷冷下にてトリフェニルホスフィン（2.70 g, 10.3 mmol）のジクロロメタン溶液（5 ml）を滴下した。室温にて14時間攪拌後、反応混合液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（3.12 g, 7.10 mmol, 89%）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.05 (9H, s), 4.51 (2H, s), 4.88 (2H, s), 7.20-7.51 (10H, m), 7.68 (4H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2929, 2856, 1427, 1105, 1068, 822, 739, 698, 607, 501.

実施例２８０：ｔ－ブチル［［２－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］メ

チル］ベンジル］オキシ］ジフェニルシラン

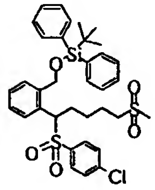


（２－ブロモメチルベンジルオキシ）－ｔ－ブチルジフェニルシラン（3.10 g, 7.05 mmol）をプロパノール（20 ml）に溶解し、４－クロロベンゼンスルフィン酸ナトリウム（1.80 g, 9.06 mmol）を加えた後、90℃にて14時間攪拌した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物（3.90 g, quant.）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.03 (9H, s), 4.43 (2H, s), 4.47 (2H, s), 7.20-7.28 (1H, m), 7.28-7.37 (4H, m), 7.37-7.52 (9H, m), 7.60 (4H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz).

MS m/z : 535 (M^++H).

実施例２８１：ｔ－ブチル［［２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンジル］オキシ］ジフェニルシラン



ｔ－ブチル［［２－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］メチル］ベンジル］オキシ］ジフェニルシラン（350 mg, 0.654 mmol）及び参考例３で得られた４－（メチルスルホニル）－１－ブタノール（200 mg, 1.31 mmol）をトルエン（5 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（350 mg, 1.45

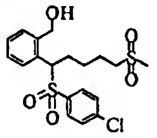
mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、シアノメチレントリーｎ－ブチルホスホラン（300 mg, 1.24 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（175 mg, 0.261 mmol, 40%）を淡黄褐色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.05 (9H, s), 1.18-1.30 (1H, m), 1.30-1.44 (1H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.08-2.24 (1H, m), 2.35-2.48 (1H, m), 2.74-2.85 (2H, m), 2.80 (3H, s), 4.13 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.35 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 10.8, 4.4 Hz), 7.18-7.25 (3H, m), 7.25-7.45 (8H, m), 7.45-7.53 (3H, m), 7.55-7.68 (4H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 2929, 2856, 1583, 1473, 1321, 1147, 1105, 1088, 833, 775, 741, 702, 623, 569, 503.

MS m/z : 669 (M^++H), 691 (M^++Na).

実施例２８２：［２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］フェニル］メタノール



ｔ－ブチル［［２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－５－（メチルスルホニル）ペンチル］ベンジル］オキシ］ジフェニルシラン（175 mg, 0.261 mmol）をテトラヒドロフラン（5 ml）に溶解し、氷冷下にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（1.0 M, 0.6 ml, 0.6 mmol）を滴下した後、室温にて1時間撹拌した。反応液に水（0.5 ml）を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、

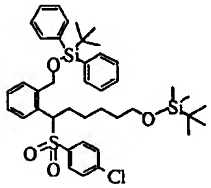
ジクロロメタン：メタノール = 30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (87 mg, 0.20 mmol, 61%) を淡黄褐色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.20-1.60 (2H, m), 1.65-1.95 (2H, m), 2.10-2.40 (3H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 2.82 (3H, s), 4.43 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 11.1, 4.0 Hz), 7.15-7.30 (1H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3506, 2931, 1579, 1475, 1394, 1277, 1138, 1084, 1012, 964, 829, 798, 756, 712, 629, 563, 519, 463.

MS m/z : 448 (M^++NH_4), 453 (M^++Na).

実施例２８３：<u>ｔ－ブチル［［６－［２－［（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）メチル］フェニル］－６－［（４－クロロフェニル）スルホニル］ヘキシル］オキシ］ジメチルシラン</u>



実施例２８０で得られたｔ－ブチル［［２－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］メチル］ベンジル］オキシ］ジフェニルシラン (1.00 g, 1.87 mmol) 及び５－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）－１－ペンタノール (0.68 ml, 2.8 mmol) をトルエン (7 ml) に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン (650 mg, 2.69 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、５－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）－１－ペンタノール (0.34 ml, 1.4 mmol) 及びシアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン (300 mg, 1.24 mmol) を加えた後、アルゴン雰囲気下、10時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマト

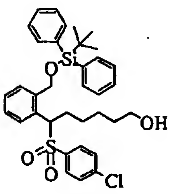
グラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 15:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（932 mg, 1.27 mmol, 68%）を淡黄褐色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.00 (6H, s), 0.80-1.60 (6H, m), 0.86 (9H, s), 1.04 (9H, s), 2.04-2.20 (1H, m), 2.28-2.40 (1H, m), 3.48 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.10 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.35-4.48 (2H, m), 7.16-7.23 (2H, m), 7.23-7.55 (12H, m), 7.55-7.70 (4H, m).

IR (ATR) cm^{-1}: 2929, 2856, 1583, 1473, 1321, 1147, 1103, 1088, 1014, 831, 775, 741, 700, 623, 567, 503.

MS m/z : 735 (M^++H), 757 (M^++Na).

実施例２８４：６－［２－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）メチルフェニル］－６－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－ヘキサノール



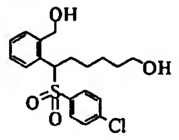
ｔ－ブチル［［６－［２－［（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）メチル］フェニル］－６－［（４－クロロフェニル）スルホニル］ヘキシル］オキシ］ジメチルシラン（830 mg, 1.13 mmol）をメタノール（30 ml）に溶解し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（25 mg, 0.13 mmol）を加えた後、室温にて2時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン（0.080 ml, 0.57 mmol）を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 100:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（580 mg, 0.934 mmol, 83%）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.04 (9H, s), 1.10-1.50 (7H, m), 2.08-2.20 (1H, m), 2.30-2.42 (1H, m), 3.45-3.56 (2H, m), 4.11 (1H, d, J = 12.7 Hz),

4.40 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.44 (1H, dd, J = 11.0, 4.2 Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.22-7.36 (5H, m), 7.36-7.51 (7H, m), 7.58 (2H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.63 (2H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz).

MS m/z : 621 (M^{+}+H), 638 (M^{+}+Na).

実施例２８５：<u>６－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－６－（２－ヒドロキシメチルフェニル）－１－ヘキサノール</u>



６－［２－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）メチルフェニル］－６－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－ヘキサノール (200 mg, 0.322 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、氷冷下にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 0.7 ml, 0.7 mmol) を滴下した後、室温にて1時間攪拌した。反応液に水 (0.2 ml) を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (86 mg, 0.23 mmol, 70%) を無色油状物質として得た。

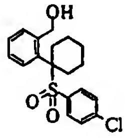
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.10-1.60 (7H, m), 2.08-2.30 (2H, m), 2.37 (1H, br s), 3.45-3.60 (2H, m), 4.44-4.60 (2H, m), 4.78 (1H, dd, J = 11.0, 4.2 Hz), 7.28-7.50 (4H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3367, 2935, 2862, 1579, 1475, 1392, 1308, 1277, 1142, 1082, 1012, 756, 631, 565, 461.

MS m/z : 735 (M^{+}+H), 757 (M^{+}+Na).

FAB-MS: 383.1098 (Calcd for $C_{19}H_{24}ClO_4S$: 383.1084).

実施例２８６：［２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］シクロヘキシル］フェニル］メタノール



実施例２８４で得られた６－［２－（ｔ－ブチルジフェニルシリルオキシ）メチルフェニル］－６－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－１－ヘキサノール（447 mg, 0.719 mmol）をトルエン（5 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（350 mg, 0.1.45 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 15:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、無色油状物質（190 mg）を得た。

得られた無色油状物質をテトラヒドロフラン（5 ml）に溶解し、氷冷下にてフッ化テトラブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（1.0 M, 0.6 ml, 0.6 mmol）を滴下した後、室温にて2時間攪拌した。反応液に水（1.0 ml）を加えた後、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物（40 mg, 0.11 mmol, 15%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ：1.15-1.45（3H, m), 1.45-1.80（2H, m), 1.80-1.98（1H, m), 2.00-2.25（2H, m), 2.40-2.60（1H, m), 3.05-3.25（2H, m), 4.70-4.90（1H, m), 5.03-5.20（1H, m), 6.85（1H, dm, J = 7.6 Hz), 7.09（1H, tm, J = 7.7 Hz), 7.24-7.40（5H, m), 7.62（1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz).

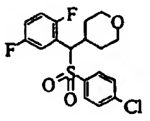
IR（ATR）cm^{-1}: 3575, 2925, 1574, 1471, 1448, 1389, 1296, 1275, 1136, 1082, 1011, 989, 835, 785, 706, 615, 577, 467.

mp:148-150℃ (dec.).

MS m/z : 382 (M^++ NH_4).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{21}ClO_3S$: C, 62.54; H, 5.80; Cl, 9.72; S, 8.79. Found: C, 62.54; H, 5.73; Cl, 9.70; S, 8.93.

実施例２８７：４－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］テトラヒドロピラン



実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（200 mg, 0.661 mmol）及びテトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オール（0.13 ml, 1.36 mmol）をトルエン（10 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（330 mg, 1.37 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（200 mg, 0.829 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物（157 mg, 0.406 mmol, 61%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28-1.48 (2H, m), 1.71 (1H, ddd, J = 25.3, 11.7, 4.3 Hz), 2.37 (1H, br d, J = 12.7 Hz), 2.70-2.88 (1H, m), 3.40 (1H, td, J = 11.7, 2.5 Hz), 3.50 (1H, td, J = 12.0, 2.2 Hz), 3.91 (1H, dm, J = 11.2 Hz), 4.02 (1H, dm, J = 11.7 Hz), 4.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.68-6.80 (1H, m), 6.88-6.98 (1H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.36-7.45 (1H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.5 Hz).

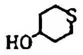
IR (ATR) cm^{-1}: 2952, 2833, 1576, 1495, 1308, 1275, 1236, 1144, 1082, 879, 829, 788, 752, 733, 710, 615, 602, 559, 519, 465, 447.

mp: 150-152℃.

MS m/z : 387 (M^{+}+H).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}ClF_2O_3S$: C, 55.89; H, 4.43; Cl, 9.16; F, 9.82; S, 8.29. Found: C, 55.64; H, 4.27; Cl, 9.41; F, 9.89; S, 8.28.

参考例４４：テトラヒドロチオピラン－４－オール

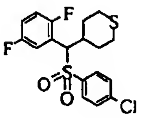


テトラヒドロチオピラン－４－オン（5.00 g, 43.0 mmol）をメタノール（100 ml）に溶解し、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム（1.6 g, 42.3 mmol）を加えた後、室温にて14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた濃縮残渣に水（50 ml）を加え、１規定塩酸を用いて液性を弱酸性とした後、ジエチルエーテルにて抽出した。抽出液を、1規定塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して標記化合物（4.40 g, 37.2 mmol, 87%）を淡黄褐色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.47 (1H, br s), 1.64-1.80 (2H, m), 2.10-2.24 (2H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 2.73-2.88 (2H, m), 3.60-3.75 (1H, m).

MS m/z : 119 (M^{+}+H).

実施例２８８：４－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］テトラヒドロチオピラン



実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（500 mg, 1.65 mmol）及びテトラヒドロチオピラン－４－オール（400 mg, 3.38 mmol）をトルエン（20 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（800 mg, 3.31 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（400 mg, 1.66 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 15:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサン／ジイソプロピルエーテル混合液にて洗浄し、標記化合物（404 mg, 1.00 mmol, 61%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.47 (1H, ddd, J = 23.4, 10.0, 3.3 Hz), 1.68 (1H, ddd, J = 25.0, 11.4, 3.3 Hz), 2.13 (1H, dm, J = 11.4 Hz), 2.50-2.78 (5H, m), 2.82 (1H, td, J = 12.8, 2.6 Hz), 4.47 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.72-6.82 (1H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40-7.60 (1H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2939, 2887, 1576, 1493, 1425, 1317, 1281, 1240, 1142, 1084, 1012, 866, 831, 781, 750, 731, 710, 631, 615, 548, 467.

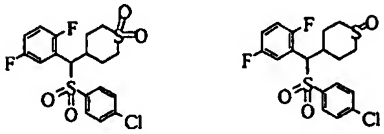
mp: 150-152℃.

MS m/z : 403 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}ClF_2O_2S_2$: C, 53.66; H, 4.25; Cl, 8.80; F, 9.43; S, 15.92. Found: C, 53.52; H, 4.21; Cl, 9.00; F, 9.54; S, 15.88.

実施例２８９：<u>４－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］テトラヒドロチオピラン－１，１－ジオキシド（化合物Ａ）及び４－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］（２，５－ジフルオロフ</u>

エニル）メチル］テトラヒドロチオピラン－１－オキシド（化合物Ｂ（異性体Ａ）及び化合物Ｂ（異性体Ｂ））



化合物A　　化合物B

４－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］テトラヒドロチオピラン（360 mg, 0.893 mmol）をジクロロメタン（15 ml）に溶解した後、氷冷下にて３－クロロ過安息香酸（320 mg, 1.85 mmol）を加えた。室温にて14時間攪拌後、反応液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジクロロメタンに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物Ａ（187 mg, 0.430 mmol, 48%）を白色粉末として得た。さらに、ジクロロメタン：メタノール = 50:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物Ｂ（異性体Ａ）及び標記化合物Ｂ（異性体Ｂ）の混合物を白色固体として得た。得られた混合物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール = 80:1）にて分離精製した後、得られた白色固体をそれぞれジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物Ｂ（異性体Ａ）（低極性）(78 mg, 0.19 mmol, 21%) を白色粉末として、標記化合物Ｂ（異性体Ｂ）（高極性）(69 mg, 0.17 mmol, 19%) を白色粉末として得た。

化合物Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.85-2.00 (1H, m), 2.18-2.35 (2H, m), 2.68-2.91 (2H, m), 2.98-3.10 (2H, m), 3.10-3.28 (2H, m), 4.54 (1H, br d, J = 7.1 Hz), 6.74-6.90 (1H, m), 6.94-7.06 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.7 Hz),

7.35-7.55 (1H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.7 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1576, 1493, 1290, 1146, 1120, 1080, 874, 829, 752, 735, 710, 631, 623, 592, 552, 530, 498, 471, 424.

mp: 245-248℃.

MS m/z : 435 (M^{+}+H).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}ClF_2O_4S_2$: C, 49.71; H, 3.94; Cl, 8.15; F, 8.74; S, 14.75. Found: C, 49.38; H, 3.87; Cl, 8.50; F, 8.86; S, 14.62.

化合物Ｂ（異性体Ａ）

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.76 (1H, br d, J = 13.4 Hz), 2.18 (1H, ddm, J = 25.4, 12.5 Hz), 2.32-2.70 (4H, m), 2.74-2.90 (1H, m), 2.98 (1H, dm, J = 14.0 Hz), 3.09 (1H, dm, J = 14.4 Hz), 4.53 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.72-6.86 (1H, m), 6.90-7.02 (1H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.40-7.60 (1H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.5 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1585, 1495, 1315, 1300, 1242, 1220, 1147, 1086, 1049, 997, 874, 831, 752, 733, 625, 596, 553, 525, 482.

mp: 255-256℃.

MS m/z : 419 (M^{+}+H).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}ClF_2O_3S_2$: C, 51.61; H, 4.09; Cl, 8.46; F, 9.07; S, 15.31. Found: C, 51.51; H, 4.04; Cl, 8.69; F, 9.15; S, 15.20.

化合物Ｂ（異性体Ｂ）

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42 (1H, ddm, J = 22.3, 11.7 Hz), 1.92 (1H, ddm, J = 11.7, 11.0 Hz), 2.14-2.27 (1H, m), 2.66 (1H, td, J = 12.2, 2.7 Hz), 2.70-2.90 (3H, m), 3.10-3.24 (1H, m), 3.32-3.44 (1H, m), 4.49 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.72-6.85 (1H, m), 6.90-7.02 (1H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.34-7.50 (1H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.5 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2912, 1574, 1496, 1298, 1246, 1144, 1080, 1001, 800, 752,

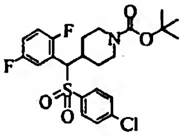
735, 714, 619, 561, 552, 517, 469.

mp: 184-187℃.

MS m/z : 419 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}ClF_2O_3S_2$: C, 51.61; H, 4.09; Cl, 8.46; F, 9.07; S, 15.31. Found: C, 51.82; H, 4.23; Cl, 8.42; F, 9.12; S, 15.07.

実施例２９０：<u>４－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－１－ピペリジンカルボン酸ｔ－ブチル</u>



実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（1.25 g, 4.13 mmol）及び４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボン酸ｔ－ブチル（1.70 g, 8.44 mmol）をトルエン（50 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（2.00 g, 8.29 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた白色固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物（1.68 g, 3.46 mmol, 84%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.10-1.25 (1H, m), 1.40-1.70 (2H, m), 1.44 (9H, s), 2.30-2.50 (1H, m), 2.60-2.95 (3H, m), 4.00-4.25 (2H, m), 4.45 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.69-6.80 (1H, m), 6.88-6.98 (1H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.35-7.50 (1H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz).

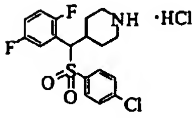
IR (ATR) cm^{-1}: 2979, 2935, 1682, 1583, 1493, 1421, 1319, 1281, 1240, 1165, 1122, 1078, 881, 835, 793, 752, 634, 534, 472.

mp: 193-196℃.

MS m/z : 486 (M^{+}+H), 508 (M^{+}+Na).

Anal. Calcd for $C_{23}H_{26}ClF_{2}NO_{4}S$: C, 56.84; H, 5.39; Cl, 7.30; F, 7.82; N, 2.88; S, 6.60. Found: C, 56.41; H, 5.43; Cl, 7.77; F, 7.61; N, 2.99; S, 6.58.

実施例２９１：４－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピペリジン塩酸塩



４－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－１－ピペリジンカルボン酸ｔ－ブチル（1.56 g, 3.21 mmol）をジクロロメタン（50 ml）に溶解し、氷冷下にてトリフルオロ酢酸（5.0 ml）を滴下した。反応液を室温にて2時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にジクロロメタン（10 ml）及び１規定塩酸エタノール溶液（10 ml）を加えた後、減圧濃縮し白色固体を得た。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物（1.36 g, 3.12 mmol, 97%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1.38-1.52 (1H, m), 1.70-1.92 (2H, m), 2.73 (1H, br d, J = 14.2 Hz), 2.86-3.00 (1H, m), 3.05 (1H, td, J = 12.9, 3.1 Hz), 3.13 (1H, td, J = 13.1, 3.1 Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 3.48 (1H, dm, J = 13.0 Hz), 4.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.82-6.98 (1H, m), 7.04-7.12 (1H, m), 7.40-7.55 (1H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.6 Hz).

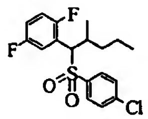
IR (ATR) cm^{-1}: 2950, 2719, 1583, 1491, 1317, 1146, 1084, 831, 752, 617, 596, 552, 470.

mp: 184-190℃.

MS m/z : 386 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{18}ClF_2NO_2S$ HCl 0.75H_2O: C, 49.61; H, 4.74; Cl, 16.27; F, 8.72; N, 3.21; S, 7.36. Found: C, 49.57; H, 4.75; Cl, 15.79; F, 9.16; N, 3.34; S, 7.25.

実施例２９２：２－［１－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－メチルペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（異性体２９２－Ａ及び異性体２９２－Ｂ）



実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（200 mg, 0.661 mmol）及び２－ペンタノール（0.144 ml, 1.33 mmol）をトルエン（3 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（0.320 ml）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 50:1）にて分離精製し、標記異性体２９２－Ａ（低極性）（67 mg, 0.18 mmol, 27%）を白色粉末として、標記異性体２９２－Ｂ（高極性）（45 mg, 0.12 mmol, 19%）を白色固体として得た。

異性体２９２－Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.20-1.52 (3H, m), 1.52-1.68 (1H, m), 2.72-2.90 (1H, m), 4.51 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.73-6.85 (1H, m), 6.88-6.99 (1H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.46-7.60 (1H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2970, 2866, 1583, 1496, 1475, 1394, 1303, 1277, 1234,

1176, 1140, 1078, 1014, 883, 831, 790, 752, 727, 708, 621, 598, 561, 534, 472.

mp: 85-87℃.

MS m/z : 373 (M^++H), 395 (M^++Na).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{19}ClF_2O_2S$: C, 57.89; H, 5.14; Cl, 9.51; F, 10.19; S, 8.61. Found: C, 57.96; H, 5.14; Cl, 9.44; F, 10.19; S, 8.75.

異性体２９２－Ｂ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.00-1.12 (1H, m), 1.15-1.45 (3H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.60-2.72 (1H, m), 4.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.67-6.78 (1H, m), 6.88-6.95 (1H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.36-7.45 (1H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.6 Hz).

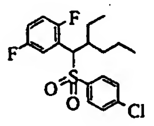
IR (ATR) cm^{-1}: 2976, 2933, 1585, 1495, 1394, 1323, 1238, 1178, 1149, 1086, 1014, 868, 829, 783, 754, 729, 710, 625, 559, 528, 472.

mp: 47-50℃.

MS m/z : 373 (M^++H), 395 (M^++Na).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{19}ClF_2O_2S$: C, 57.89; H, 5.14; Cl, 9.51; F, 10.19; S, 8.61. Found: C, 57.97; H, 5.11; Cl, 9.45; F, 10.21; S, 8.69.

実施例２９３：２－［１－［(４－クロロフェニル) スルホニル］－２－エチルペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（異性体２９３－Ａ及び異性体混合物）



実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（200 mg, 0.661 mmol）及び３－ヘキサノール（0.150 ml,

1.35 mmol）をトルエン（3 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－n－ブチルホスホラン（0.320 ml）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 200:1）にて分離精製し、標記異性体２９３－Ａ（低極性）(37 mg, 0.096 mmol, 15%) を白色粉末として、標記異性体混合物 (44 mg, 0.11 mmol, 17%) を白色粉末として得た。

異性体２９３－Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.84 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.00-1.16 (1H, m), 1.30-1.50 (2H, m), 1.55-1.90 (3H, m), 2.50-2.63 (1H, m), 4.59 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.69-6.80 (1H, m), 6.88-6.95 (1H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2966, 1583, 1496, 1475, 1306, 1277, 1242, 1176, 1140, 1086, 881, 831, 802, 752, 725, 710, 621, 561, 538, 478, 462, 451.

mp: 85-89℃.

MS m/z : 387 (M^++H), 409 (M^++Na).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{21}ClF_2O_2S$: C, 58.98; H, 5.47; Cl, 9.16; F, 9.82; S, 8.29. Found: C, 59.18; H, 5.65; Cl, 9.16; F, 9.83; S, 8.38.

異性体混合物

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.84 (3H, t, J = 7.5 Hz), 0.90-1.00 (3H, m), 1.00-1.16 (1H, m), 1.20-1.50 (2H, m), 1.55-1.90 (3H, m), 2.50-2.63 (1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 6.69-6.80 (1H, m), 6.88-6.95 (1H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz).

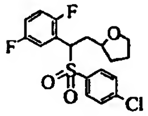
IR (ATR) cm^{-1}: 2956, 1583, 1572, 1495, 1479, 1319, 1298, 1279, 1230, 1142, 1090, 1016, 887, 812, 752, 715, 660, 615, 563, 534, 469.

mp: 95-99℃.

MS m/z : 387 (M^++H), 409 (M^++Na).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{21}ClF_2O_2S$: C, 58.98; H, 5.47; Cl, 9.16; F, 9.82; S, 8.29. Found: C, 58.99; H, 5.37; Cl, 9.19; F, 9.88; S, 8.43.

実施例２９４：２－［２－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］テトラヒドロフラン（異性体２９４－Ａ及び異性体２９４－Ｂ）



実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（200 mg, 0.661 mmol）及びテトラヒドロフルフリルアルコール（0.13 ml, 1.34 mmol）をトルエン（3 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（0.320 ml）を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル混合溶媒系を使用）にて分離精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をそれぞれヘキサンにて洗浄し、標記異性体２９４－Ａ（低極性）（102 mg, 0.264 mmol, 40%）を白色粉末として、標記異性体２９４－Ｂ（高極性）（39 mg, 0.10 mmol, 15%）を白色粉末として得た。

異性体２９４－Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50-1.65 (1H, m), 1.75-2.05 (3H, m), 2.26 (1H, tm, J = 12.9 Hz), 2.48 (1H, tm, J = 10.4 Hz), 3.50-3.60 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.76-3.88 (1H, m), 4.86 (1H, dm, J = 12.2 Hz), 6.78-6.90 (1H, m), 6.92-7.01 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2960, 2852, 1576, 1493, 1309, 1281, 1194, 1132, 1084, 1065, 1012, 903, 831, 810, 775, 746, 727, 708, 596, 575, 536, 471, 436.

mp: 99-105℃.

MS m/z : 387 (M^{+}+H).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}ClF_{2}O_{3}S$: C, 55.89; H, 4.43; Cl, 9.16; F, 9.82; S, 8.29. Found: C, 56.28; H, 4.80; Cl, 8.94; F, 9.63; S, 8.19.

異性体２９４－Ｂ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.42-1.58 (1H, m), 1.76-1.04 (3H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.58-2.70 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.88-3.99 (1H, m), 4.64-4.73 (1H, m), 6.75-6.88 (1H, m), 6.92-7.01 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.7 Hz).

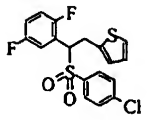
IR (ATR) cm^{-1}: 2976, 1585, 1496, 1311, 1277, 1221, 1153, 1088, 1061, 922, 879, 829, 779, 752, 712, 629, 607, 561, 532, 472.

mp: 98-105℃.

MS m/z : 387 (M^{+}+H).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{17}ClF_{2}O_{3}S$: C, 55.89; H, 4.43; Cl, 9.16; F, 9.82; S, 8.29. Found: C, 55.88; H, 4.54; Cl, 9.22; F, 9.96; S, 8.42.

実施例２９５：<u>２－［２－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］チオフェン</u>



実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（100 mg, 0.330 mmol）及び２－チオフェンメタノール

(0.065 ml, 0.69 mmol) をトルエン (3 ml) に溶解し、シアノメチレントリーnーブチルホスホラン (0.160 ml) を加えた後、アルゴン雰囲気下、14時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮して得られた残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル混合溶媒系を使用) にて精製し、白色固体を得た。得られた白色固体をヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (92 mg, 0.23 mmol, 70%) を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.60 (1H, dd, J = 15.1, 11.9 Hz), 4.02 (1H, dm, J = 15.1 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 11.9, 2.5 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 3.5, 1.1 Hz), 6.70-6.84 (2H, m), 6.92-7.00 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 5.3, 1.1 Hz), 7.32-7.44 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz).

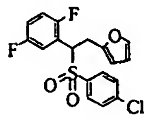
IR (ATR) cm^{-1}: 1496, 1319, 1244, 1219, 1149, 1084, 1014, 881, 825, 775, 758, 694, 629, 532, 467.

mp: 127-130℃.

MS m/z : 399 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{13}ClF_2O_2S_2$: C, 54.20; H, 3.29; Cl, 8.89; F, 9.53; S, 16.08. Found: C, 54.19; H, 3.31; Cl, 9.20; F, 9.51; S, 16.24.

実施例２９６：<u>２－［２－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－２－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］フラン</u>



実施例２９５と同様の方法により、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン (100 mg, 0.330 mmol) 及びフルフリルアルコール (0.060 ml, 0.69 mmol) を用い、標記化合物

(26 mg, 0.068 mmol, 21%) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.43 (1H, dd, J = 15.4, 11.6 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 15.4, 3.7 Hz), 4.93 (1H, dd, J = 11.6, 3.7 Hz), 5.89-5.91 (1H, m), 6.14 (1H, dd, J = 3.2, 1.7 Hz), 6.73-6.82 (1H, m), 6.90-6.99 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 1.7, 0.7 Hz), 7.25-7.34 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz).

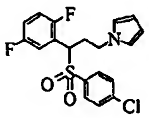
IR (ATR) cm^{-1}: 1585, 1495, 1319, 1151, 1086, 1014, 926, 831, 762, 613, 594, 573, 552, 532, 472.

mp: 90-93℃.

MS m/z : 383 (M^++H).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{13}ClF_2O_3S$: C, 56.48; H, 3.42; Cl, 9.26; F, 9.93; S, 8.38. Found: C, 56.53; H, 3.39; Cl, 9.17; F, 9.92; S, 8.55.

実施例２９７：<u>１－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル］－１Ｈ－ピロール</u>



実施例２９５と同様の方法により、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン(100 mg, 0.330 mmol)及び１－（2－ヒドロキシエチル）ピロール（0.070 ml, 0.67 mmol）を用い、標記化合物（46 mg, 0.12 mmol, 35%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.42-2.57 (1H, m), 2.88-3.00 (1H, m), 3.79 (1H, ddd, J = 14.3, 8.5, 5.9 Hz), 4.06 (1H, dtm, J = 14.3, 7.1 Hz), 4.34 (1H, dd, J = 10.0, 3.9 Hz), 6.11 (2H, t, J = 2.2 Hz), 6.49 (2H, t, J = 2.2 Hz), 6.80-6.88 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.36

(2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.8 Hz).

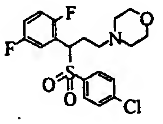
IR (ATR) cm^{-1}: 1576, 1493, 1325, 1306, 1271, 1236, 1176, 1146, 1082, 877, 827, 764, 737, 714, 677, 621, 588, 553, 519, 463, 428.

mp: 108-113℃.

MS m/z : 396 (M^{+}+H).

Anal. Calcd for $C_{19}H_{16}ClF_2NO_2S$: C, 57.65; H, 4.07; Cl, 8.96; F, 9.60; N, 3.54; S, 8.10. Found: C, 57.82; H, 4.05; Cl, 9.05; F, 9.69; N, 3.69; S, 8.23.

実施例２９８：４－［３－［（４－クロロフェニル）スルホニル］－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル］モルホリン



実施例２９５と同様の方法により、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（100 mg, 0.330 mmol）及び４－（２－ヒドロキシエチル）モルホリン（0.080 ml, 0.66 mmol）を用い、標記化合物（89 mg, 0.21 mmol, 65%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.08-2.28 (4H, m), 2.30-2.48 (3H, m), 2.62-2.77 (1H, m), 3.61 (4H, t, J = 4.6 Hz), 4.80 (1H, dm, J = 9.8 Hz), 6.78-6.87 (1H, m), 6.94-7.03 (1H, m), 7.21-7.30 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.7 Hz).

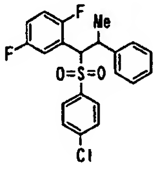
IR (ATR) cm^{-1}: 2827, 2792, 1585, 1495, 1477, 1313, 1279, 1238, 1151, 1117, 1084, 1014, 868, 839, 752, 636, 559, 536, 468.

mp: 149-151℃.

MS m/z : 416 (M^{+}+H).

FAB-MS: 416.0903 (Calcd for $C_{19}H_{21}ClF_2O_3S$: 416.0899).

実施例２９９：<u>２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－２－フェニルプロピル］－１，４－ジフルオロベンゼン（異性体２９９－Ａ及び異性体２９９－Ｂ）</u>



アルゴン雰囲気下、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（100 mg, 0.330 mmol)、およびＤＬ－１－フェニルエチルアルコール（79.9 l, 0.661 mmol）をトルエン（3 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（159 l, 0.661 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、13時間加熱還流した。反応液を濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 85:15）にて分離精製した。得られた固体をそれぞれヘキサンで洗浄し、標記異性体２９９－Ａ（低極性化合物）(53 mg, 0.130 mmmol, 40%) を白色粉末として、標記異性体２９９－Ｂ（高極性化合物）(20 mg, 0.0492 mmol, 15%) を無色柱状晶として得た。

異性体２９９－Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.80 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.83-3.94 (1H, m), 4.81-4.92 (1H, m), 6.40-6.51 (1H, m), 6.63-6.72 (1H, m), 7.02-7.26 (6H, m), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3087, 2931, 1575, 1492, 1452, 1427, 1394, 1315, 1282, 1243, 1195, 1174, 1137, 1089, 1012.

mp: 160-161 ℃.

MS m/z: 407 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{21}H_{17}ClF_2O_2S$: C, 61.99; H, 4.21; Cl, 8.71; F, 9.34; S, 7.88. Found: C, 61.77; H, 4.23; Cl, 8.83; F, 9.24; S, 7.98.

異性体２９９－Ｂ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.25 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.87 (1H, q, J = 7.3 Hz), 4.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.89 (1H, td, J = 8.9, 4.6 Hz), 6.99-7.05 (1H, m), 7.11-7.23 (6H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.8 Hz).

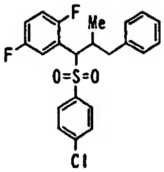
IR (ATR) cm^{-1}: 3062, 2929, 1583, 1496, 1475, 1454, 1394, 1321, 1276, 1243, 1176, 1143, 1085, 1012.

mp: 145-146 ℃.

MS m/z: 407 (M^++H).

FAB-MS: 407.0690 (Calcd for $C_{21}H_{18}ClF_2O_2S$: 407.0684).

実施例３００：<u>２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－２－メチル－３－フェニルプロピル］－１，４－ジフルオロベンゼン（異性体３００－Ａ及び異性体３００－Ｂ）</u>



実施例２９９と同様の方法により、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（200 mg, 0.660 mmol)、ＤＬ－１－フェニル－２－プロパノール（182 l, 1.32 mmol)、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（318 l, 1.32 mmol）を用い、標記異性体３００－Ａ（低極性化合物）(32 mg, 0.0760 mmol, 12%) を白色粉末として、

標記異性体３００－Ｂ（高極性化合物）(25 mg, 0.0594 mmol, 9%) を白色粉末として得た。

異性体３００－Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.01 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.46 (1H, dd, J = 13.3, 8.6 Hz), 2.10-3.13 (2H, m), 4.56 (1H, dd, J = 8.9, 4.6 Hz), 6.82 (1H, td, J = 8.9, 4.6 Hz), 6.94-6.99 (1H, m), 7.14-7.28 (6H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3079, 2977, 1583, 1492, 1452, 1423, 1394, 1321, 1278, 1232, 1172, 1147, 1085, 1012.

mp: 81-83 ℃.

MS m/z: 421 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{22}H_{19}ClF_2O_2S$: C, 62.78; H, 4.55; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 7.62. Found: C, 62.72; H, 4.59; Cl, 8.53; F, 9.21; S, 7.82.

異性体３００－Ｂ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.24 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.22 (1H, dd, J = 13.1, 10.4 Hz), 2.90-2.98 (2H, m), 4.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.77 (1H, td, J = 9.1, 4.4 Hz), 6.92-6.97 (1H, m), 7.06-7.28 (6H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2962, 1585, 1492, 1454, 1425, 1384, 1309, 1278, 1240, 1143, 1093.

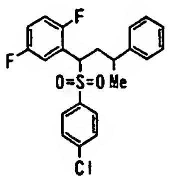
mp: 116-117 ℃.

MS m/z: 421 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{22}H_{19}ClF_2O_2S$: C, 62.78; H, 4.55; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 7.62. Found: C, 62.74; H, 4.70; Cl, 8.55; F, 9.23; S, 7.77.

実施例３０１：２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－３－フェニルブ

チル］－１，４－ジフルオロベンゼン（異性体３０１－Ａ及び異性体３０１－Ｂ）



実施例２９９と同様の方法により、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（200 mg, 0.660 mmol）、ＤＬ－２－フェニル－１－プロパノール（180 l, 1.32 mmol）、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（318 l, 1.32 mmol）を用い、標記異性体３０１－Ａ（低極性化合物）（51 mg, 0.121 mmol, 18%）を白色粉末として、標記異性体３０１－Ｂ（高極性化合物）（84 mg, 0.200 mmol, 30%）を白色粉末として得た。

異性体３０１－Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.24 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.31-2.40 (1H, m), 2.62-2.73 (2H, m), 4.59-4.67 (1H, m), 6.74 (1H, td, J = 9.1, 4.5 Hz), 6.89-6.95 (1H, m), 7.06-7.25 (6H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3085, 2964, 1581, 1490, 1427, 1394, 1309, 1276, 1228, 1174, 1143, 1083, 1010.

mp: 89-90 ℃.

MS m/z: 421 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{22}H_{19}ClF_2O_2S$: C, 62.78; H, 4.55; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 7.62. Found: C, 62.56; H, 4.59; Cl, 8.53; F, 9.28; S, 7.80.

異性体３０１－Ｂ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.28 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.37-2.64 (3H, m),

4.13 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.81 (1H, td, J = 8.9, 4.4 Hz), 6.91 (2H, d, J = 6.6 Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.19-7.27 (4H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz).

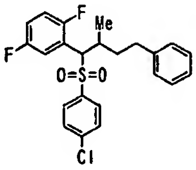
IR (ATR) cm^{-1}: 3070, 2960, 1583, 1490, 1455, 1427, 1392, 1319, 1309, 1276, 1224, 1143, 1087, 1012.

mp: 127-129 ℃.

MS m/z: 421 (M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{22}H_{19}ClF_2O_2S$: C, 62.78; H, 4.55; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 7.62. Found: C, 62.52; H, 4.53; Cl, 8.51; F, 9.31; S, 7.81.

実施例３０２：２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－２－メチル－４－フェニルブチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（異性体３０２－Ａ及び異性体３０２－Ｂ）



実施例２９９と同様の方法により、ＤＬ－４－フェニル－２－ブタノール（101 l, 0.661 mmol）を用い、標記異性体３０２－Ａ（低極性化合物）（30 mg, 0.0690 mmol, 21%）を白色粉末として、標記異性体３０２－Ｂ（高極性化合物）（33 mg, 0.0759 mmol, 23%）を白色粉末として得た。

異性体３０２－Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.21 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.38-1.58 (2H, m), 1.99-2.09 (1H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.61-2.71 (1H, m), 4.41 (1H, dd, J = 11.5, 3.0 Hz), 6.83 (1H, td, J = 9.1, 4.5 Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.03-7.28 (6H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2933, 2867, 1583, 1494, 1475, 1461, 1427, 1394, 1344, 1315, 1278, 1228, 1141, 1085, 1012.

mp: 133-135 ℃.

MS m/z: 435 (M^++H).

FAB-MS: 435.1101 (Calcd for $C_{23}H_{22}ClF_2O_2S$: 435.0997).

Anal. calcd for $C_{23}H_{21}ClF_2O_2S$: C, 63.52; H, 4.87; Cl, 8.15; F, 8.74; S, 7.37. Found: C, 63.98; H, 4.88; Cl, 8.14; F, 8.82; S, 7.58.

異性体３０２−Ｂ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.19 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.38-1.59 (2H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 2.61-2.68 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J = 11.2, 3.2 Hz), 6.84 (1H, td, J = 8.9, 4.6 Hz), 6.95-7.28 (7H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.5 Hz).

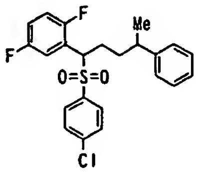
IR (ATR) cm^{-1}: 3082, 2965, 2931, 2869, 1583, 1494, 1475, 1425, 1394, 1315, 1278, 1224, 1182, 1151, 1081, 1012.

mp: 112-114 ℃.

MS m/z: 435 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{23}H_{21}ClF_2O_2S$:C, 63.52; H, 4.87; Cl, 8.15; F, 8.74; S, 7.37. Found: C, 63.34; H, 4.85; Cl, 8.41; F, 8.75; S, 7.53.

実施例３０３：２−［１−（４−クロロフェニルスルホニル）−４−フェニルペンチル］−１，４−ジフルオロベンゼン（異性体３０３−Ａ及び異性体３０３−Ｂ）



実施例２９９と同様の方法により、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（150 mg, 0.496 mmol)、ＤＬ－３－フェニル－１－ブタノール（153 l, 0.991 mmol)、シアノメチレントリーｎ－ブチルホスホラン（239 l, 0.991 mmol）を用い、標記異性体３０３－Ａ（低極性化合物）（44 mg, 0.101 mmol, 21%）を無色板状晶として、標記異性体３０３－Ｂ（高極性化合物）（45 mg, 0.103 mmol, 21%）を白色粉末として得た。

異性体３０３－Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.21 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.38-1.61 (2H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.64-2.69 (1H, m), 4.40 (1H, dd, J = 11.3, 3.9 Hz), 6.83 (1H, td, J = 9.1, 4.4 Hz), 6.94-7.28 (7H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2933, 1494, 1475, 1427, 1394, 1315, 1276, 1228, 1141, 1085, 1012.

mp: 135-137 ℃.

MS m/z: 435 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{23}H_{21}ClF_2O_2S$: C, 63.52; H, 4.87; Cl, 8.15; F, 8.74; S, 7.37. Found: C, 63.37; H, 4.79; Cl, 8.18; F, 8.82; S, 7.61.

異性体３０３－Ｂ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.19 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.37-1.59 (2H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.61-2.68 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J = 11.8, 2.7 Hz), 6.83 (1H, td, J = 8.9, 4.3 Hz), 6.93-7.28 (7H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.6 Hz).

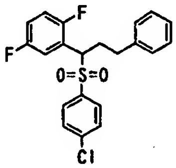
IR (ATR) cm^{-1}: 3083, 2933, 1494, 1475, 1425, 1394, 1315, 1278, 1224, 1182, 1151, 1012.

mp: 111-113 ℃.

MS m/z: 435 (M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{23}H_{21}ClF_{2}O_{2}S$: C, 63.52; H, 4.87; Cl, 8.15; F, 8.74; S, 7.37. Found: C, 63.39; H, 4.84; Cl, 8.50; F, 8.82; S, 7.51.

実施例３０４：２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－３－フェニルプロピル］－１，４－ジフルオロベンゼン



アルゴン雰囲気下、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（100 mg, 0.330 mmol)、および２－フェニルエチルアルコール（79.2 l, 0.661 mmol）をトルエン（3 ml）に溶解し、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（159 l, 0.661 mmol）を加えた後、アルゴン雰囲気下、13時間加熱還流した。反応液を濃縮し，得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 93:7溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、標記化合物（100 mg, 0.246 mmmol, 74%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.37-2.52 (2H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 4.44-4.49 (1H, m), 6.85 (1H, td, J = 9.0, 4.5 Hz), 6.77-7.29 (7H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz).

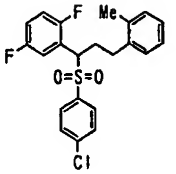
IR (ATR) cm^{-1}: 3068, 1583, 1496, 1477, 1457, 1423, 1394, 1315, 1278, 1214, 1176, 1147, 1081, 1012.

mp: 111-113 ℃.

MS m/z: 407 (M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{21}H_{17}ClF_2O_2S$: C, 61.99; H, 4.21; Cl, 8.71; F, 9.34; S, 7.88. Found: C, 61.76; H, 4.16; Cl, 8.88; F, 9.37; S, 8.02.

実施例３０５：２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－３－（２－メチルフェニル）プロピル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例３０４と同様の方法により、２－（２－メチルフェニル）エタノール（89.0 l, 0.661 mmol）を用い、標記化合物（108 mg, 0.257 mmol, 78%）を無色板状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.18 (3H, s), 2.29-2.39 (1H, m), 2.46-2.62 (2H, m), 2.67-2.75 (1H, m), 4.53 (1H, dd, J = 11.1, 2.6 Hz), 6.86 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.96-7.12 (5H, m), 7.28 (1H, ddd, J = 8.7, 5.4, 3.2 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.6 Hz).

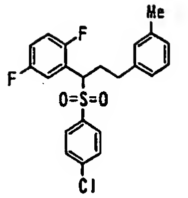
IR (ATR) cm^{-1}: 3091, 2946, 1583, 1573, 1496, 1425, 1392, 1311, 1276, 1213, 1151, 1143, 1083, 1010.

mp: 105-106 ℃.

MS m/z: 421 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{22}H_{19}ClF_2O_2S$: C, 62.78; H, 4.55; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 7.62. Found: C, 62.48; H, 4.63; Cl, 8.52; F, 9.16; S, 7.75.

実施例３０６：２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－３－（３－メチルフェニル）プロピル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例３０４と同様の方法により、２－（３－メチルフェニル）エタノール(90.0 l, 0.661 mmol）を用い、標記化合物（115 mg, 0.273 mmol, 83%）を無色板状晶として得た。

^{1}H-NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ：2.29（3H, s), 2.35-2.48（2H, m), 2.56-2.64（1H, m), 2.68-2.77（1H, m), 4.46-4.49（1H, m), 6.83-6.88（3H, m), 6.97-7.03（2H, m), 7.14（1H, t, J = 7.8 Hz), 7.26（1H, ddd, J = 8.7, 5.4, 3.3 Hz), 7.36（2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49（2H, d, J = 8.6 Hz).

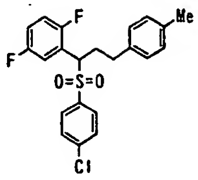
IR（ATR）cm^{-1}: 3072, 2969, 1581, 1496, 1475, 1423, 1394, 1319, 1276, 1211, 1147, 1081, 1012.

mp: 87-88 ℃.

MS m/z: 421 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{22}H_{19}ClF_2O_2S$: C, 62.78; H, 4.55; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 7.62. Found: C, 62.58; H, 4.60; Cl, 8.49; F, 9.21; S, 7.77.

実施例３０７：<u>２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－３－（４－メチルフェニル）プロピル］－１，４－ジフルオロベンゼン</u>



実施例３０４と同様の方法により、２－（４－メチルフェニル）エタノール(91.9 l, 0.661 mmol）を用い、標記化合物（106 mg, 0.251 mmol, 76%）を無

色柱状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.31 (3H, s), 2.34-2.46 (2H, m), 2.57-2.65 (1H, m), 2.67-2.72 (1H, m), 4.46-4.48 (1H, m), 6.85 (1H, td, J = 9.0, 4.5 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (1H, ddd, J = 8.7, 5.3, 3.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz).

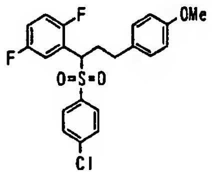
IR (ATR) cm^{-1}: 3070, 2935, 1585, 1496, 1486, 1423, 1394, 1321, 1292, 1278, 1216, 1182, 1147, 1083, 1014.

mp: 82-84 ℃.

MS m/z: 421 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{22}H_{19}ClF_2O_2S$: C, 62.78; H, 4.55; Cl, 8.42; F, 9.03; S, 7.62. Found: C, 62.67; H, 4.60; Cl, 8.31; F, 8.95; S, 7.79.

実施例３０８：2－［1－（4－クロロフェニルスルホニル）－3－（4－メトキシフェニル）プロピル］－1，4－ジフルオロベンゼン



実施例３０４と同様の方法により、２－（４－メトキシフェニル）エタノール（100 mg, 0.661 mmol）を用い、標記化合物（86 mg, 0.197 mmol, 60%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.36-2.44 (2H, m), 2.57-2.75 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.36-4.47 (1H, m), 6.78 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.84 (1H, td, J = 8.8, 4.3 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.1 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3089, 2954, 2836, 1612, 1583, 1513, 1494, 1459, 1427, 1394, 1322, 1270, 1245, 1222, 1180, 1153, 1083, 1031, 1012.

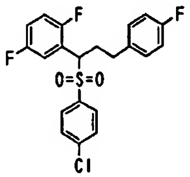
mp: 118-120 ℃.

MS m/z: 436 (M^+).

FAB-MS: 436.0717 (Calcd for $C_{22}H_{19}ClF_2O_3S$: 436.0712).

Anal. calcd for $C_{22}H_{19}ClF_2O_3S$: C, 60.48; H, 4.38; Cl, 8.11; F, 8.70; S, 7.34. Found: C, 60.00; H, 4.34; Cl, 8.39; F, 8.99; S, 7.60.

実施例３０９：<u>２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－３－（４－フルオロフェニル）プロピル］－１，４－ジフルオロベンゼン</u>



実施例３０４と同様の方法により、２－（４－フルオロフェニル）エタノール (82.5 l, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (70 mg, 0.165 mmol, 50%) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.34-2.50 (2H, m), 2.61-2.76 (2H, m), 4.43 (1H, dd, J = 11.2, 2.9 Hz), 6.83 (1H, td, J = 8.9, 4.4 Hz), 6.92-7.03 (5H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3079, 1583, 1509, 1492, 1477, 1423, 1394, 1317, 1276, 1251, 1216, 1176, 1145, 1081, 1012.

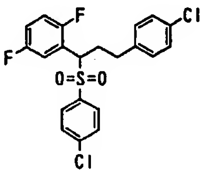
mp: 131-132 ℃.

MS m/z: 425 (M^+).

Anal. calcd for $C_{21}H_{16}ClF_3O_2S$: C, 59.37; H, 3.80; Cl, 8.34; F, 13.41; S,

7.55. Found: C, 59.41; H, 3.85; Cl, 8.64; F, 13.33; S, 7.67.

実施例３１０：２－［３－（４－クロロフェニル）－１－（４－クロロフェニルスルホニル）プロピル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例３０４と同様の方法により、２－（４－クロロフェニル）エタノール (89.3 l, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (103 mg, 0.233 mmol, 71%) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.35-2.50 (2H, m), 2.62-2.77 (2H, m), 4.42-4.43 (1H, m), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.96-7.04 (1H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.6 Hz).

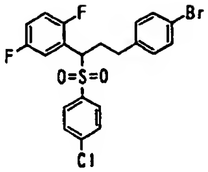
IR (ATR) cm^{-1}: 3079, 2931, 1581, 1492, 1475, 1461, 1425, 1394, 1317, 1274, 1214, 1178, 1139, 1083, 1012.

mp: 124-126 ℃.

MS m/z: 441 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{21}H_{16}Cl_2F_2O_2S$: C, 57.15; H, 3.65; Cl, 16.07; F, 8.61; S, 7.27. Found: C, 56.96; H, 3.68; Cl, 16.28; F, 8.78; S, 7.44.

実施例３１１：２－［３－（４－ブロモフェニル）－１－（４－クロロフェニルスルホニル）プロピル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例３０４と同様の方法により、２－（４－ブロモフェニル）エタノール (89.7 l, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (97 mg, 0.200 mmol, 61%) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.34-2.49 (2H, m), 2.58-2.76 (2H, m), 4.42-4.45 (1H, m), 6.84 (1H, td, J = 9.0, 4.3 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.98-7.04 (1H, m), 7.26 (1H, ddd, J = 8.3, 5.5, 3.4 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.3 Hz).

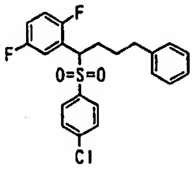
IR (ATR) cm^{-1}: 3081, 2927, 1573, 1486, 1459, 1425, 1396, 1317, 1272, 1247, 1216, 1178, 1139, 1083, 1010.

mp: 122-124 ℃.

MS m/z: 486 (M^{+}+H).

FAB-MS: 485.9728 (Calcd for $C_{21}H_{16}ClBrF_2O_2S$: 485.9690).

実施例３１２：２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－４－フェニルブチル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例３０４と同様の方法により、３－フェニル－１－プロパノール (90.0 l, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (106 mg, 0.251 mmol, 76%) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.50-1.65 (2H, m), 2.06-2.16 (1H, m), 2.40-2.49 (1H, m), 2.53-2.69 (2H, m), 4.52 (1H, dd, J = 11.4, 3.1 Hz), 6.83 (1H, td, J = 9.0, 4.5 Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.05-7.26 (6H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz).

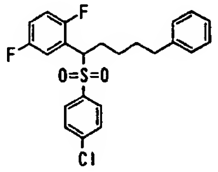
IR (ATR) cm^{-1}: 3070, 2956, 2861, 1914, 1583, 1488, 1461, 1423, 1392, 1319, 1278, 1249, 1207, 1174, 1143, 1081, 1012.

mp: 107-108 ℃.

MS m/z: 421 (M^++H).

FAB-MS: 421.0834 (Calcd for $C_{22}H_{20}ClF_2O_2S$: 421.0841).

実施例３１３：２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－５－フェニルペンチル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例３０４と同様の方法により、４－フェニル－１－ブタノール（102 l, 0.661 mmol）を用い、標記化合物（107 mg, 0.246 mmol, 75%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.57-1.67 (2H, m), 2.06-2.16 (1H, m), 2.40-2.62 (3H, m), 4.49 (1H, dd, J = 12.0, 3.3 Hz), 6.81 (1H, td, J = 9.0, 4.5 Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.08-7.26 (6H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz).

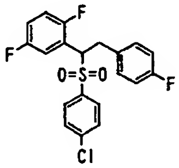
IR (ATR) cm^{-1}: 2942, 2856, 1583, 1494, 1475, 1463, 1427, 1394, 1324, 1276, 1240, 1211, 1182, 1151, 1083, 1049, 1014.

mp: 88-90 ℃.

MS m/z: 435 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{23}H_{21}ClF_2O_2S$: C, 63.52; H, 4.87; Cl, 8.15; F, 8.74; S, 7.37. Found: C, 63.32; H, 4.74; Cl, 8.19; F, 8.93; S, 7.65.

実施例３１４：２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－２－（４－フルオロフェニル）エチル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例３０４と同様の方法により、４－フルオロベンジルアルコール（71.2 l, 0.661 mmol）を用い、標記化合物（118 mg, 0.287 mmol, 87%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.29 (1H, dd, J = 14.0, 12.0 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 14.0, 3.7 Hz), 4.75 (1H, dd, J = 12.0, 3.7 Hz), 6.70 (1H, td, J = 9.0, 4.5 Hz), 6.84-7.00 (6H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.6 Hz).

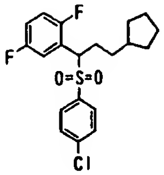
IR (ATR) cm^{-1}: 3079, 2964, 1600, 1573, 1511, 1492, 1427, 1392, 1307, 1278, 1220, 1172, 1143, 1081, 1010.

mp: 151-153 ℃.

MS m/z: 411 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{20}H_{14}ClF_3O_2S$: C, 58.47; H, 3.43; Cl, 8.63; F, 13.87; S, 7.80. Found: C, 58.27; H, 3.39; Cl, 8.80; F, 13.80; S, 8.00.

実施例３１５：２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－３－シクロペンチルプロピル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例３０４と同様の方法により、２－シクロペンタンエタノール（81.9 l, 0.661 mmol）を用い、標記化合物（79 mg, 0.186 mmol, 60%）を無色板状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.94-1.07 (4H, m), 1.09-1.18 (1H, m), 1.23-1.33 (1H, m), 1.45-1.59 (3H, m), 1.67-1.79 (2H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 4.49 (1H, dd, J = 12.2, 2.9 Hz), 6.82 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.8 Hz).

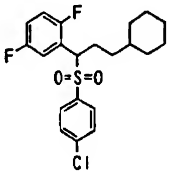
IR (ATR) cm^{-1}: 2952, 2852, 1583, 1494, 1475, 1427, 1396, 1313, 1278, 1214, 1176, 1147, 1081, 1014.

mp: 93-94 ℃.

MS m/z: 399 (M^++H).

FAB-MS: 399.1004 (Calcd for $C_{20}H_{22}ClF_2O_2S$: 399.0997).

実施例３１６：２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－３－シクロヘキシルプロピル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例３０４と同様の方法により、２－シクロヘキサンエタノール（92.0 l, 0.661 mmol）を用い、標記化合物（86 mg, 0.208 mmol, 63%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.75-0.89 (2H, m), 0.97-1.25 (6H, m), 1.61-1.68 (5H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.42-2.50 (1H, m), 4.46 (1H, dd, J = 11.5, 2.9 Hz), 6.82 (1H, td, J = 9.3, 4.4 Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz).

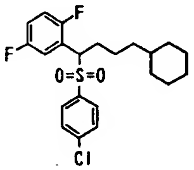
IR (ATR) cm^{-1}: 2925, 2842, 1581, 1496, 1450, 1423, 1392, 1315, 1276, 1238, 1176, 1149, 1085, 1010.

mp: 82-83 ℃.

MS m/z: 413 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{21}H_{23}ClF_2O_2S$: C, 61.08; H, 5.61; Cl, 8.59; F, 9.20; S, 7.77. Found: C, 60.80; H, 5.58; Cl, 8.79; F, 9.45; S, 7.92.

実施例３１７：<u>２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－４－シクロヘキシルブチル］－１，４－ジフルオロベンゼン</u>



実施例３０４と同様の方法により、３－シクロヘキシル－１－プロパノール（103 l, 0.661 mmol）を用い、標記化合物（96 mg, 0.224 mmol, 68%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.72-1.73 (15H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.33-2.41 (1H, m), 4.51 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.80-6.86 (1H, m), 6.94-7.00 (1H,

m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.53 (2H, d, J = 7.8 Hz).

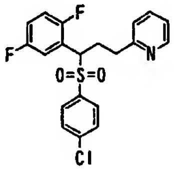
IR (ATR) cm^{-1}: 2919, 2852, 1583, 1496, 1488, 1475, 1425, 1394, 1317, 1274, 1236, 1207, 1149, 1081, 1012.

mp: 47-49 ℃.

MS m/z: 427 (M^++H).

FAB-MS: 427.1342 (Calcd for $C_{22}H_{26}ClF_2O_2S$: 427.1310).

実施例３１８：２－［３－（４－クロロフェニルスルホニル）－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル］ピリジン



実施例３０４と同様の方法により、２－（２－ヒドロキシエチル）ピリジン (74.5 l, 0.661 mmol) を用い、標記化合物 (74 mg, 0.181 mmol, 55%) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.49-2.58 (1H, m), 2.68-2.93 (3H, m), 4.60 (1H, dd, J = 10.9, 3.3 Hz), 6.84 (1H, td, J = 8.9, 4.5 Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 6.9, 5.1 Hz), 7.29-7.38 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.51-7.58 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 3.9 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3075, 1585, 1569, 1496, 1473, 1425, 1394, 1311, 1278, 1205, 1145, 1081, 1012.

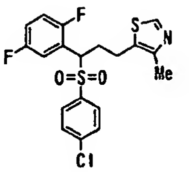
mp: 129-131 ℃.

MS m/z: 408 (M^++H).

FAB-MS: 408.0649 (Calcd for $C_{20}H_{17}ClF_2NO_2S$: 408.0637).

Anal. calcd for $C_{20}H_{16}ClF_2NO_2S$: C, 58.90; H, 3.95; Cl, 8.69; F, 9.32; N, 3.42; S, 7.86. Found: C, 58.57; H, 3.87; Cl, 8.90; F, 9.34; N, 3.53; S, 7.96.

実施例３１９：５－［３－（４－クロロフェニルスルホニル）－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル］－４－メチル－１，３－チアゾール



実施例３０４と同様の方法により、５－（２－ヒドロキシエチル）－４－メチルチアゾール（78.9 l, 0.661 mmol）を用い、標記化合物（87 mg, 0.203 mmol, 62%）を無色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.21 (3H, s), 2.36-2.47 (1H, m), 2.70-2.87 (3H, m), 4.49 (1H, dd, J = 10.9, 2.6 Hz), 6.86 (1H, td, J = 9.1, 4.4 Hz), 6.99-7.05 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.8 Hz) 8.57 (1H, s).

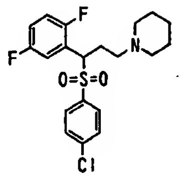
IR (ATR) cm^{-1}: 3085, 2933, 1583, 1571, 1494, 1477, 1405, 1315, 1278, 1220, 1147, 1083, 1012.

mp: 183-184 ℃.

MS m/z: 428 (M^++H).

FAB-MS: 428.0355 (Calcd for $C_{19}H_{17}ClF_2NO_2S_2$: 428.0357).

実施例３２０：１－［３－（４－クロロフェニルスルホニル）－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル］ピペリジン



実施例３０４と同様の方法により、１－ピペリジンエタノール（87.3 l, 0.661 mmol）を用い、標記化合物（32 mg, 0.0773 mmol, 23%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.34-1.40 (2H, m), 1.44-1.49 (4H, m), 2.09-2.34 (7H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 4.76-4.79 (1H, m), 6.83 (1H, td, J = 9.0, 4.3 Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.23 (1H, ddd, J = 8.9, 5.8, 3.7 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2942, 2800, 2761, 1579, 1492, 1427, 1396, 1355, 1309, 1284, 1243, 1189, 1118, 1085, 1014.

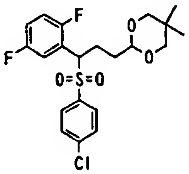
mp: 106-107 ℃.

MS m/z: 414 (M^++H).

FAB-MS: 414.1118 (Calcd for $C_{20}H_{23}ClF_2NO_2S$: 414.1106).

Anal. calcd for $C_{20}H_{22}ClF_2NO_2S$: C, 58.04; H, 5.36; Cl, 8.57; F, 9.18; N, 3.38; S, 7.75. Found: C, 57.76; H, 5.34; Cl, 8.79; F, 9.44; N, 3.39; S, 7.89.

実施例３２１：２－［３－（４－クロロフェニルスルホニル）－３－（２，５－ジフルオロフェニル）プロピル］－５，５－ジメチル－１，３－ジオキサン



実施例３０４と同様の方法により、５，５－ジメチル－１，３－ジオキサン－２－エタノール（103 l, 0.661 mmol）を用い、標記化合物（72 mg, 0.162 mmol, 49%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.70 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.53-1.58 (2H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 3.35 (2H, d, J = 10.7 Hz), 3.55 (2H, d, J = 10.7 Hz), 4.39 (1H, t, J = 4.4 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 11.2, 3.4 Hz), 6.83 (1H, td, J = 8.9, 4.6 Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2958, 2842, 1583, 1498, 1467, 1396, 1317, 1278, 1214, 1147,1130, 1081, 1041, 1012.

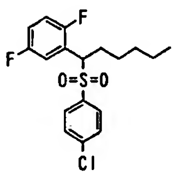
mp: 69-71 ℃.

MS m/z: 445 (M^++H).

FAB-MS: 445.1031 (Calcd for $C_{21}H_{24}ClF_2O_4S$: 445.1052).

Anal. calcd for $C_{21}H_{23}ClF_2O_4S$: C, 56.69; H, 5.21; Cl, 7.97; F, 8.54; S, 7.21. Found: C, 56.29; H, 5.16; Cl, 8.09; F, 8.73; S, 7.43.

実施例３２２：<u>２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）ヘキシル］－１，４－ジフルオロベンゼン</u>



実施例３０４と同様の方法により、１－ペンタノール（71.8 l, 0.661 mmol）を用い、標記化合物（88 mg, 0.236 mmol, 72%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.83-0.45 (2H, m), 1.18-1.31 (7H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J = 11.4, 3.3 Hz), 6.82

(1H, td, J = 9.0, 4.5 Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz).

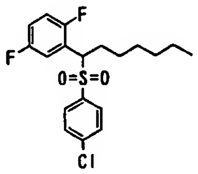
IR (ATR) cm^{-1}: 2946, 2923, 2867, 1585, 1494, 1477, 1425, 1396, 1317, 1278, 1247, 1211, 1176, 1149, 1081, 1014.

mp: 68-69 ℃.

MS m/z: 373 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{18}H_{19}ClF_2O_2S$: C, 57.98; H, 5.14; Cl, 9.51; F, 10.19; S, 8.60. Found: C, 57.71; H, 5.14; Cl, 9.65; F, 10.31; S, 8.73.

実施例３２３：<u>２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）ヘプチル］－１，４－ジフルオロベンゼン</u>



実施例３０４と同様の方法により、１－ヘキサノール（82.2 l, 0.661 mmol）を用い、標記化合物（69 mg, 0.178 mmol, 54%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.84 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.17-1.31 (8H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.38-2.46 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J = 11.1, 3.0 Hz), 6.81 (1H, td, J = 9.0, 4.5 Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.23 (1H, ddd, J = 8.6, 5.3, 3.1 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2962, 2925, 2856, 1583, 1492, 1477, 1425, 1394, 1315, 1276, 1243, 1214, 1174, 1149, 1081, 1012.

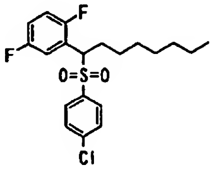
mp: 77-78 ℃.

MS m/z: 387 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{19}H_{21}ClF_2O_2S$: C, 58.98; H, 5.47; Cl, 9.16; F, 9.82; S,

8.29. Found: C, 58.82; H, 5.54; Cl, 9.31; F, 9.86; S, 8.44.

実施例３２４：２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）オクチル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例３０４と同様の方法により、１－ヘプタノール（93.5 l, 0.661 mmol)を用い、標記化合物（107 mg, 0.267 mmol, 81%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.85 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.15-1.27 (10H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.38-2.46 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J = 11.5, 2.7 Hz), 6.82 (1H, td, J = 9.0, 4.6 Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.24 (1H, ddd, J = 8.7, 5.3, 3.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz).

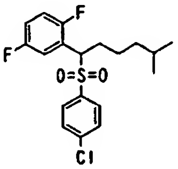
IR (ATR) cm^{-1}: 2925, 2859, 1583, 1496, 1475, 1469, 1425, 1394, 1322, 1274, 1241, 1205, 1147, 1081, 1012.

mp: 47-48 ℃.

MS m/z: 401 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{20}H_{23}ClF_2O_2S$: C, 59.92; H, 5.78; Cl, 8.84; F, 9.48; S, 8.00. Found: C, 59.63; H, 5.61; Cl, 8.96; F, 9.59; S, 8.17.

実施例３２５：２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－５－メチルヘキシル］－１，４－ジフルオロベンゼン



実施例３０４と同様の方法により、４－メチル－１－ペンタノール（83.2 l, 0.661 mmol)を用い、標記化合物（122 mg, 0.315 mmol, 96%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.78 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.81 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.14-1.25 (4H, m), 1.41-1.52 (1H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.35-2.41 (1H, m), 4.51 (1H, dd, J = 11.6, 2.6 Hz), 6.83 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.24 (1H, ddd, J = 8.9, 5.6, 3.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz).

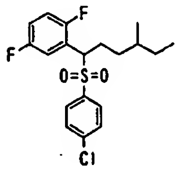
IR (ATR) cm^{-1}: 2962, 2925, 2898, 2861, 1583, 1492, 1465, 1427, 1394, 1315, 1278, 1247, 1211, 1176, 1147, 1081, 1014.

mp: 79-80 ℃.

MS m/z: 387 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{19}H_{21}ClF_2O_2S$: C, 58.98; H, 5.47; Cl, 9.16; F, 9.82; S, 8.29. Found: C, 58.92; H, 5.42; Cl, 9.28; F, 10.00; S, 8.45.

実施例３２６：<u>２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－４－メチルヘキシル］－１，４－ジフルオロベンゼン</u>



実施例３０４と同様の方法により、実施例５で得られた２－［（４－クロロフェニル）スルホニルメチル］－１，４－ジフルオロベンゼン（200 mg, 0.660 mmol)、３－メチル－１－ペンタノール（180 l, 1.32 mmol)、シアノメチレントリ－ｎ－ブチルホスホラン（163 l, 1.32 mmol）を用い、標記化合物（217

mg, 0.561 mmol, 85%) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.77-0.85 (6H, m), 1.07-1.15 (2H, m), 1.21-1.33 (3H, m), 1.98-2.15 (1H, m), 2.39-2.52 (1H, m), 4.44-4.49 (1H, m), 6.82 (1H, td, J = 8.9, 4.1 Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz).

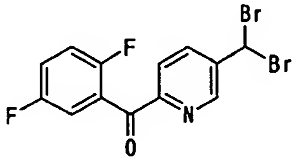
IR (ATR) cm^{-1}: 2960, 2919, 2873, 1583, 1496, 1473, 1461, 1425, 1394, 1319, 1278, 1216, 1153, 1083, 1012.

mp: 56-58 ℃.

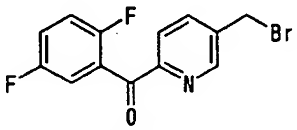
MS m/z: 387 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{19}H_{21}ClF_2O_2S$: C, 58.98; H, 5.47; Cl, 9.16; F, 9.82; S, 8.29. Found: C, 58.87; H, 5.55; Cl, 9.12; F, 9.93; S, 8.42.

参考例45：5－ジブロモメチル－2－（2，5－ジフルオロベンゾイル）ピリジン（化合物A）及び5－ブロモメチル－2－（2，5－ジフルオロベンゾイル）ピリジン（化合物B）



化合物A



化合物B

参考例15で得られた2－［（2，5－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］－5－メチルピリジン（7.50 g, 31.9 mmol）の四塩化炭素（100 ml）溶液に、加熱還流下、N－ブロモスクシンイミド（17.0 g, 95.7 mmol）及び触媒量の2，2'－アゾビス（2－メチルプロピオニトリル）を加えて攪拌した。24時間還流した後に室温まで冷却、生じた沈殿をろ別した。これをチオ硫酸ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出した。溶液を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルク

ロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１）で精製して標記化合物A (3.91 g, 31%)及び標記化合物B (3.34 g, 34%)を油状物質として得た。

化合物A

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.70 (1H, s), 7.12 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.39 (1H, m), 8.12 (1H, d, J=8.4Hz), 8.19 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 8.77 (1H, d, J=2.0Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1676, 1487, 1421, 1311, 1193, 827.

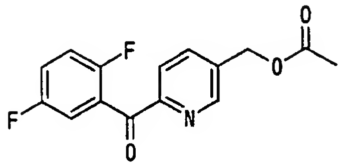
MS m/z: 392 (M^++H).

化合物B

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.52 (2H, s), 7.12 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.94 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.08 (1H, d, J=8.0Hz), 8.67 (1H, d, J=2.0Hz).

MS m/z: 313 (M^++H).

参考例４６：［６－（２，５－ジフルオロフェニルカルボニル）ピリジン－３－イル］メチル＝アセタート



参考例１５で得られた２－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］－５－メチルピリジン(2.64 g, 11.2 mmol)の四塩化炭素（60 ml）溶液に、加熱還流下、Ｎ－ブロモスクシンイミド(6.0 g, 33.6 mmol)及び触媒量の２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）を加えて攪拌した。７時間還流した後に室温まで冷却して、チオ硫酸ナトリウム水溶液に加えた。エーテルで抽出し、溶液を飽水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮して得られた残渣をトルエンに溶解し、これを再び濃縮した。

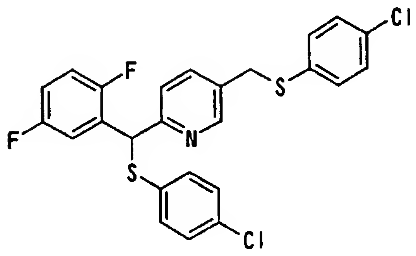
得られた残渣をN，N－ジメチルホルムアミド(20 ml)に溶解した。これに酢酸ナトリウム(4.59 g, 56 mmol) を加えて７０℃で１７時間撹拌した。冷却後、酢酸エチル(100 ml)に溶解し、水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）で精製して標記化合物(600 mg, 18%)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.12 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.10 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.88 (1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 8.07 (1H, d, J=8.0Hz), 8.62 (1H, d, J=2.4Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1739, 1678, 1489, 1222, 821.

MS m/z: 292 (M^++H).

実施例３２７：2－［（4－クロロフェニルチオ）－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－5－［（4－クロロフェニルチオ）メチル］ピリジン



水素化ホウ素ナトリウム（33 mg, 0.88mmol）のエタノール（15 ml）懸濁液を－７８℃に冷却し、撹拌しながら徐々に［6－（2，5－ジフルオロフェニルカルボニル）ピリジン－3－イル］メチル＝アセタート（510 mg, 1.75 mmol)のエタノール溶液（10 ml）を加えた。３０分間撹拌した後に、塩化アンモニウム水溶液を加えて室温まで放置した。これを酢酸エチル（100 ml）で抽出し、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶液を減圧下濃縮した。

残渣を塩化メチレン（30 ml）に溶解し、氷冷下にトリエチルアミン（270 μl）、メタンスルホニル＝クロリド（270 μl）を加えた。これを室温で３日間攪拌した。水を加えた後に酢酸エチル（60 ml）で抽出し、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶液を減圧下濃縮した。

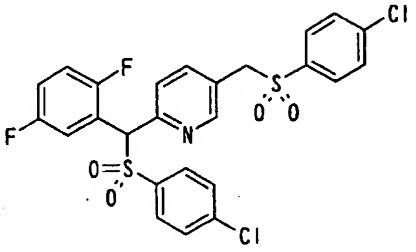
この残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（25 ml）に溶解し、４－クロロベンゼンチオール(751 mg, 5.3 mmol）と炭酸カリウム（718 mg, 5.2 mmol）を窒素雰囲気下加えて６０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル（80 ml）を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）に付し、標記化合物（237 mg, 27%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.99 (2H, s), 5.81 (1H, s), 6.90 (2H, m), 7.15 (2H, d, J=8.8Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8Hz), 7.19 (4H, d, J=8.8Hz), 7.20 (1H, d, J=7.6Hz), 7.38(1H, m), 7.49 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.38 (1H, br).

IR (ATR) cm^{-1}: 1473, 1385, 1092, 1010, 814.

mp: 87-88 ℃.

実施例３２８：２－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－５－［（４－クロロフェニルスルホニル）メチル］ピリジン



２－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－５－［（４－クロロフェニルチオ）メチル］ピリジン(75 mg, 0.15 mmol)のメタノール（6.0 ml）溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物（30 mg）を加え、３０％過酸化水素水（3 ml）を加えて、２２時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて、これを水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に減圧下溶液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(2% MeOH/$CHCl_3$)で精製して標記化合物（70 mg, 62%)を無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.29 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.90-7.08 (2H, m), 7.39 (2H, dd, J=1.6, 6.8 Hz), 7.45 (2H, dd, J=1.6, 6.8 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J=2.4, 8.0 Hz), 7.91 (1H, m), 8.23 (1H, s).

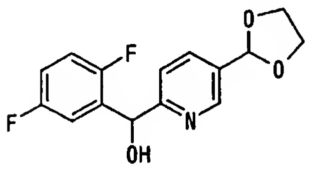
IR (ATR) cm^{-1}: 1495, 1322, 1149, 1087, 615.

mp: 186-187 ℃.

MS m/z: 568 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{25}H_{17}Cl_2F_2NO_4S_2$: C, 52.82%; H, 3.01%; N, 2.46%; S, 11.28%; Cl, 12.47%; F, 6.68%. Found: C, 52.88%; H, 3.10%; N, 2.63%; S, 11.38%; Cl, 12.40%; F, 6.83%.

参考例４７：<u>２－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン</u>



参考例４５で得られた５－ジブロモメチル－２－（２，５－ジフルオロベンゾイル）ピリジン（化合物Ａ）(3.91 g, 10 mmol)のピリジン溶液(60 ml)にエチレン

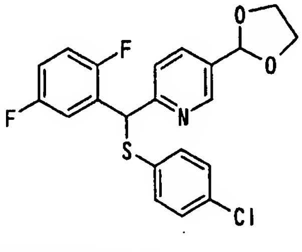
グリコール(6.2 g, 100 mmol)を加えて90℃で加熱しながら１７時間撹拌した。溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をエーテル(200 ml)に溶解した。これを水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮して残渣を得、これをエタノール(60 ml)に溶解した。これに水素化ホウ素ナトリウム(190 mg, 5 mmol)を氷冷下加えて、室温にて１時間撹拌した。水を加えた後に、酢酸エチルにて抽出、溶液を飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１－１：１）で精製して標記化合物(1.52 g, 52 %)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.0-4.2 (4H, m), 5.84 (1H, s), 6.10 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.09 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=8.0Hz), 7.76 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.64 (1H, d, J=2.0Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1489, 1086, 1026, 818, 715.

MS m/z: 294 (M^++H).

実施例３２９：２－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン



窒素雰囲気下、２－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン（1.52 g, 5.2 mmol)の塩化メチレン溶液(30 ml)に氷冷下にトリエチルアミン(1.08 ml, 7.8 mmol)、メタンスルホニル＝クロリド(0.52 ml, 6.8 mmol)を加えて室温で３時間撹拌した。飽和重曹水を加えた後に、エーテルで抽出した。溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水

硫酸マグネシウムで乾燥、溶液を減圧下濃縮した。

残渣をジメチルホルムアミド(30 ml)に溶解し、クロロベンゼンチオール(901 mg, 6.2 mmol)、炭酸カリウム(1.08 g, 7.8 mmol)を加えて60℃で３時間撹拌した。室温まで冷却した後に、エーテルで希釈して溶液を水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）で精製して標記化合物(1.56 g, 71 %)を無色針状晶として得た。

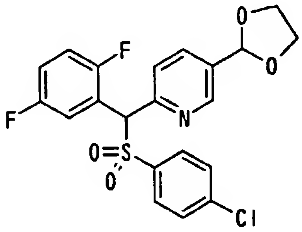
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.0-4.15 (4H, m), 5.84 (1H, s), 5.92 (1H, s), 6.85-6.96 (2H, m), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43 (1H, d, J=8.0Hz), 7.43 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 8.70 (1H, d, J=2.0Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1489, 1475, 1091, 814.

mp: 70-73 ℃.

MS m/z: 420 (M^++H).

実施例３３０：2－［（4－クロロフェニルスルホニル）－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－5－（1，3－ジオキソラン－2－イル）ピリジン



2－［（4－クロロフェニルチオ）－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－5－（1，3－ジオキソラン－2－イル）ピリジン（1.54 g, 3.67 mmol)のメタノール（30 ml）溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物（150 mg)を加え、３０％過酸化水素水（15 ml）を加えて、２４時間撹拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後

に、残渣をエタノールから結晶化して、標記化合物（1.22 g, 74%)を無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.02-4.10 (4H, m), 5.85 (1H, s), 5.97 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=8.4Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4Hz), 7.63 (1H, d, J=7.6Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0Hz), 7.94 (1H, m), 8.67 (1H, br-s).

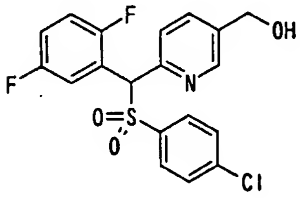
IR (ATR) cm^{-1}: 1488, 1319, 1232, 1149, 823.

mp: 167-168 ℃.

MS m/z: 452 (M^++H).

FAB-MS: 452.0544 (Calcd for $C_{21}H_{17}ClF_2NO_4S$: 452.0535).

実施例３３１：2－［（4－クロロフェニルスルホニル）－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－5－（ヒドロキシメチル）ピリジン



2－［（4－クロロフェニルスルホニル）－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－5－（1，3－ジオキソラン－2－イル）ピリジン（295 mg, 0.54 mmol)の1，4－ジオキサン溶液(30 ml)に1規定塩酸(30 ml)を加えて室温で18時間攪拌した。溶液を酢酸エチルにて抽出した後に、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。

残渣をエタノール(10 ml)に溶解して氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(10 mg, 0.27 mmol)を加えて1時間攪拌した。水を加え、混合液を酢酸エチルにて抽出した後に、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後

に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(3%メタノール/クロロホルム)で精製して標記化合物(205 mg, 93 %)を針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.74 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=8.4Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4Hz), 7.62 (1H, d, J=8.0Hz), 7.76 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.98 (1H, m), 8.58 (1H, d, J=2.0Hz).

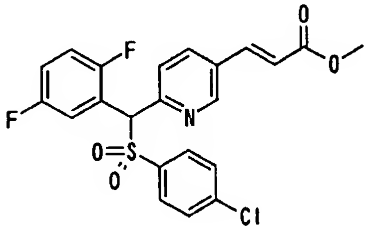
IR (ATR) cm^{-1}: 3410, 1489, 1321, 1240, 1147, 1012, 818.

mp: 151-152 ℃.

MS m/z: 410 (M^++H).

FAB-MS: 410.0444 (Calcd for $C_{19}H_{15}ClF_2NO_3S$: 410.0429).

実施例３３２：３－［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］アクリル酸メチル



実施例３３０で得られた２－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン (212 mg, 0.47 mmol)の１，４－ジオキサン溶液(10 ml)に１規定塩酸(10 ml)を加えて室温で１９時間攪拌した。溶液を酢酸エチルにて抽出した後に、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。

残渣をテトラヒドロフラン(15 ml)に溶解して窒素雰囲気下、トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル(188 mg, 0.56 mmol)を加えて１７時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキ

サン：酢酸エチル＝５：１)で精製して標記化合物(187 mg, 86 %)を針状晶として得た。

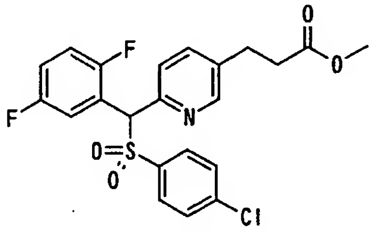
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.80 (3H, s), 5.94 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=16.0Hz), 6.91 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 7.63 (1H, d, J=8.0Hz), 7.63 (1H, d, J=16.0Hz), 7.84 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.98 (1H, m), 8.70 (1H, d, J=2.0Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1710, 1496, 1389, 1327, 1149, 1084, 816, 760.

mp: 145-146 ℃.

MS m/z: 464 (M^++H).

実施例３３３：<u>３－［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］プロピオン酸メチル</u>



３－［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］アクリル酸メチル（160 mg, 0.34 mmol)をエタノール(15 ml)に溶解し、パラジウム炭素(30 mg)を加えて１気圧の水素雰囲気下で２４時間激しく攪拌した。反応液をろ過した後に、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝５：１)で精製して標記化合物(94 mg, 58 %)を針状晶として得た。

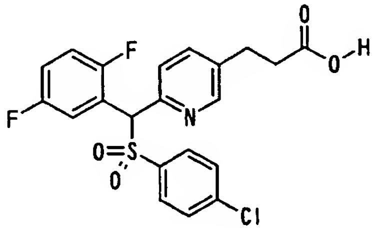
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.63 (2H, t, J=7.6Hz), 2.95 (2H, t, J=7.6Hz), 3.65 (3H, s), 5.89 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=8.4Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4Hz), 7.55 (2H, m), 8.00 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=1.6Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1731, 1489, 1319, 1225, 1147, 821.

mp: 121-123 ℃.

MS m/z: 466 (M^{+}+H).

実施例３３４：３－［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］プロピオン酸



３－［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］プロピオン酸メチル (92 mg, 0.20 mmol)をテトラヒドロフラン(5 ml)に溶解し、水酸化リチウム(23 mg, 0.5 mmol)の水溶液(3 ml)を加えて２時間攪拌した。反応液に10%硫酸水素ナトリウムを加えた後に、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをエタノールより結晶化して標記化合物(67 mg, 75 %)を針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.69 (2H, t, J=7.6Hz), 2.96 (2H, t, J=7.6Hz), 5.92 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=8.4Hz), 7.52 (2H, d, J=8.4Hz), 7.56 (2H, m), 7.99 (1H, m), 8.47 (1H, d, J=2.4Hz).

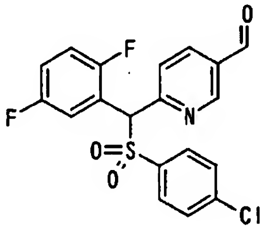
IR (ATR) cm^{-1}: 1704, 1489, 1309, 1216, 1149, 1081, 827.

mp: 158-160 ℃.

MS m/z: 452 (M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{21}H_{16}ClF_2NO_4S$: C, 55.82%; H, 3.57%; N, 3.10%; S, 7.10%; Cl, 7.85%; F, 8.41%. Found: C, 55.70%; H, 3.75%; N, 3.19%; S, 7.12%; Cl, 8.64%; F, 8.11%.

実施例３３５：［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルバルデヒド

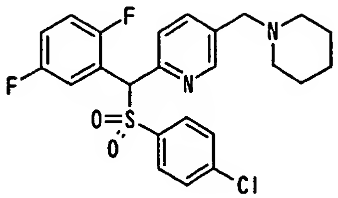


実施例３３０で得られた２－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－５－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ピリジン（602 mg, 1.3 mmol)の１，４－ジオキサン溶液(30 ml)に１規定塩酸(30 ml)を加えて室温で１８時間撹拌した。溶液を酢酸エチルにて抽出した後に、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）で精製して標記化合物(530 mg, 98%)を針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.01 (1H, s), 6.94 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.4Hz), 7.54 (2H, d, J=8.4Hz), 7.81 (1H, d, J=8.4Hz), 7.97 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 9.05 (1H, d, J=2.0Hz), 10.12 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1}: 1708, 1489, 1376, 1322, 1151, 1117, 756.

実施例３３６：２－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－５－（ピペリジン－１－イルメチル）ピリジン



［6－［（4－クロロフェニルスルホニル）－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－3－イル］カルバルデヒド（82 mg, 0.2 mmol）とピペリジン（40 μl, 0.4 mmol）の塩化メチレン溶液（5 ml）に室温で酢酸（23 μl, 0.4 mmol）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（85 mg, 0.4 mmol）を加えて、3時間撹拌した。飽和重曹水を加えて反応を停止した後に、酢酸エチル（80 ml）で希釈した。有機層を分取して、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して、エタノールから結晶化し標記化合物（89 mg, 93 %）を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.5-1.6 (6H, m), 2.3-2.4 (4H, m), 3.45 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 7.52 (2H, d, J=8.4Hz), 7.53 (1H, m), 7.7 (1H, br), 8.02 (1H, m), 8.49 (1H, d, J=2.4Hz).

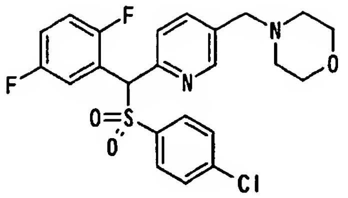
IR (ATR) cm^{-1}: 1583, 1487, 1321, 1149, 827, 725.

mp: 113-114 ℃.

MS m/z: 477 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{24}H_{23}ClF_2N_2O_2S$: C, 60.44%; H, 4.86%; N, 5.87%; S, 6.72%; Cl, 7.43%; F, 7.97%. Found: C, 59.87%; H, 4.81%; N, 5.83%; S, 6.87%; Cl, 7.55%; F, 8.02%.

実施例337：<u>4－［［6－［（4－クロロフェニルスルホニル）－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－3－イル］メチル］モルホリン</u>



実施例３３５で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルバルデヒド（82 mg, 0.2 mmol)とモルホリン(35 μl, 0.4 mmol)の塩化メチレン溶液(5 ml)に室温で酢酸(23μl, 0.4 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(85 mg, 0.4 mmol)を加えて、3時間攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を停止した後に、酢酸エチル(80 ml)で希釈した。有機層を分取して、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これを、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝１：１)で精製して、エタノールから結晶化し標記化合物(90 mg, 94 %)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.4 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.6 (4H, m), 5.92 (1H, s), 6.90 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=8.4Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4Hz), 7.57 (1H, d, J=8.0Hz), 7.71 (1H, br-d, J=8.0Hz), 8.02 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=2.0Hz).

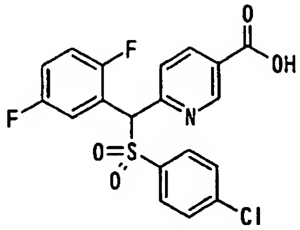
IR (ATR) cm^{-1}: 1583, 1484, 1321, 1149, 1116, 827, 725.

mp: 120-121 ℃.

MS m/z: 479 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{22}H_{21}ClF_2N_2O_3S$: C, 57.68%; H, 4.42%; N, 5.85%; S, 6.70%; Cl, 7.40%; F, 7.93%. Found: C, 57.41%; H, 4.43%; N, 5.90%; S, 6.82%; Cl, 7.52%; F, 7.91%.

実施例３３８：<u>［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルボン酸</u>



実施例３３５で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルバルデヒド（110 mg, 0.27 mmol）のｔ・ブタノール溶液(3.0 ml)に２－メチル－２－ブテン(143 μl, 1.35 mmol)を加えた。この懸濁液にリン酸二水素ナトリウム(32.4 mg, 0.27 mmol)の水溶液(0.6 ml)を加え、さらに亜塩素酸ナトリウム(98 mg, 1.08 mmol)を加えて、２時間攪拌した。反応液に水(30 ml)と酢酸(1 ml)を加えて、これを酢酸エチル(100 ml)にて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥した後に、溶液を減圧下留去した。得られた残渣をエタノールから結晶化して、標記化合物(71 mg, 62 %)を無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.03 (1H, s), 6.96 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.4Hz), 7.56 (2H, d, J=8.4Hz), 7.73 (1H, d, J=8.4Hz), 7.97 (1H, m), 8.35 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 9.20 (1H, d, J=2.0Hz).

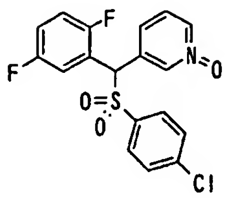
IR (ATR) cm^{-1}: 1685, 1596, 1498, 1322, 1153, 1085, 754.

mp: >230 ℃.

MS m/z: 424(M^++H).

Anal. calcd for $C_{19}H_{12}ClF_2NO_4S$: C, 53.84%; H, 2.85%; N, 3.30%; S, 7.57%; Cl, 8.37%; F, 8.97%. Found: C, 53.47%; H, 2.81%; N, 3.46%; S, 7.65%; Cl, 8.49%; F, 9.00%.

実施例３３９：<u>３－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－N－オキシド</u>



実施例１４１で得られた３－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン（162 mg, 0.427 mmol）の塩化メチレン（15 ml）に、３－クロロ過安息香酸（81 mg, 0.47 mmol）を加えて24時間攪拌した。反応液をエーテル（60 ml）で希釈した後に、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、ろ過、溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）に付し標記化合物（68 mg, 40 %）を得た。これをエタノールから結晶化して無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.58 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J=6.6, 8.0Hz), 7.42 (2H, d, J=8.6Hz), 7.57 (1H, d, J=8.0Hz), 7.62 (2H, d, J=8.4Hz), 7.66 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=6.6Hz), 8.29 (1H, s).

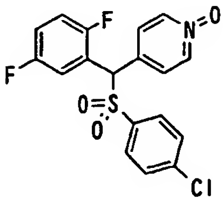
IR (ATR) cm^{-1}: 1573, 1492, 1438, 1329, 1248, 1151, 1081, 820.

mp: 183-184 ℃.

MS m/z: 396 (M$^+$+H).

Anal. calcd for $C_{18}H_{12}ClF_2NO_3S$: C, 54.62%; H, 3.06%; N, 3.54%; S, 8.10%; Cl, 8.96%; F, 9.60%. Found: C, 54.19%; H, 2.99%; N, 3.67%; S, 8.27%; Cl, 8.92%; F, 9.53%.

実施例３４０：<u>４－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－N－オキシド</u>



実施例１４２で得られた４－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン（221 mg, 0.58 mmol)の塩化メチレン(20 ml)に、３－クロロ過安息香酸(100 mg, 0.58 mmol)を加えて20時間攪拌した。反応液をエーテル(60 ml)で希釈した後に、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、ろ過、溶液を減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付し標記化合物(183 mg, 80 %)を得た。これをエタノールから結晶化して無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.62 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=7.2Hz), 7.44 (2H, d, J=8.8Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8Hz), 7.68 (1H, m), 8.17 (2H, d, J=7.2Hz).

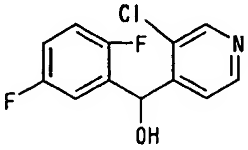
IR (ATR) cm^{-1}: 1479, 1322, 1263, 1149, 1081, 813.

mp: 211-212 ℃.

MS m/z: 396(M^++H).

Anal. calcd for $C_{18}H_{12}ClF_2NO_3S$: C, 54.62%; H, 3.06%; N, 3.54%; S, 8.10%; Cl, 8.96%; F, 9.60%. Found: C, 54.19%; H, 2.92%; N, 3.65%; S, 8.26%; Cl, 8.99%; F, 9.61%.

参考例４８：<u>３－クロロ－４－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピリジン</u>



ジイソプロピルアミン(1.4 ml, 10 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(14 ml)に、nーブチルリチウム(6.3 ml, 1.59Mヘキサン溶液)を-78℃で加えて10分間攪拌した後に3ークロロピリジン(1.13 g, 10 mmol)を加えた。30分間後に2, 5ージフルオロベンズアルデヒド(1.09 ml, 10 mmol)を加えて、徐々に0℃まで昇温して、さらに10分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えたのちに、酢酸エチル(80 ml)で希釈した。有機層を取り、飽和食塩水で洗浄した後に乾燥した。ろ過して溶液を減圧下濃縮して得られた沈殿をエタノールでトリチュレーションして、標記化合物(1.33 g, 52 %)を得た。

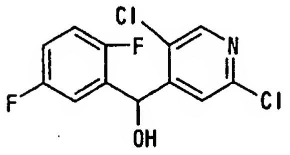
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.87 (1H, br), 6.26 (1H, s), 6.90-7.02 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.47 (1H, s), 8.48 (1H, d, J=4.8 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3178, 1592, 1490, 1174, 1039.

mp: 169-170 ℃.

MS m/z: 255(M^+).

参考例49：2, 5ージクロロー4ー[(2, 5ージフルオロフェニル)ーヒドロキシメチル]ピリジン



ジイソプロピルアミン(1.4 ml, 10 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(14 ml)に、nーブチルリチウム(6.3 ml, 1.59Mヘキサン溶液)を-78℃で加えて10分間攪拌した後に2, 5ージクロロピリジン(1.48 g, 10 mmol)を加えた。30分間後に2, 5ージフルオロベンズアルデヒド(1.09 ml, 10 mmol)を加えて、徐々に0℃まで昇温して、さらに10分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えたのちに、酢酸エチル(80 ml)で希釈した。有機層を取り、飽和食塩水で洗浄した後に乾燥した。ろ過して溶液を減圧下濃縮して得られた沈殿をエタノールでトリチュレーシ

ョンして、標記化合物(1.93 g, 67 %)を得た。

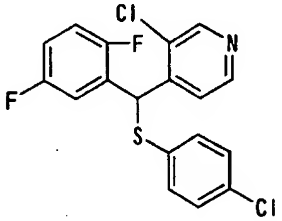
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.64 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.28 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.89 (1H, m), 7.02 (2H, m), 7.64 (1H, s), 8.30 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1}: 3226, 1579, 1492, 1243, 1110, 1062.

mp: 160-161 ℃.

MS m/z: 289(M^+).

実施例３４１：<u>３－クロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン</u>



参考例４８で得られた３－クロロ－４－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピリジン（511 mg, 2.0 mmol)を塩化チオニル（3.0 ml）に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え１７時間撹拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエンを加えてさらに濃縮した。

この残渣をジメチルホルムアミド（10 ml）に溶解し、４－クロロベンゼンチオール(375 mg, 2.6 mmol)と炭酸カリウム（414 mg, 3 mmol)を窒素雰囲気下加えて６０℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(60 ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8:1）に付し、標記化合物（196 mg, 26 %)を固体として得た。

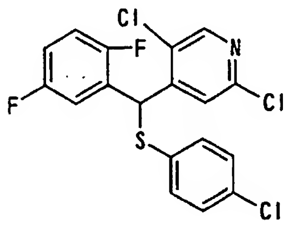
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.07 (1H, s), 6.95-7.08 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.58 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1}: 1577, 1473, 1211, 1089, 1012, 817.

mp: 70-72 ℃.

MS m/z: 382(M^{+}+1).

実施例３４２：２，５－ジクロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン



参考例４９で得られた２，５－ジクロロ－４－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピリジン(580 mg, 2.0 mmol)を塩化チオニル（3.0 ml）に溶解した後に、触媒量のジメチルホルムアミドを加え１７時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトルエンを加えてさらに濃縮した。

この残渣をジメチルホルムアミド（10 ml）に溶解し、４－クロロベンゼンチオール(375 mg, 2.6 mmol)と炭酸カリウム（414 mg, 3 mmol)を窒素雰囲気下加えて５０℃で１７時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に、ジエチルエーテル(60 ml)を加え、これを水と飽和食塩水で洗った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：エーテル=10:1）に付し、標記化合物（484 mg, 58 %)を固体として得た。

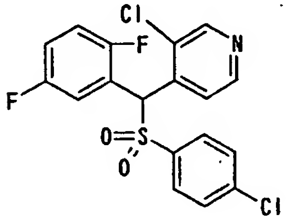
^{1}H-NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ: 5.96（1H, s), 6.95-7.04（2H, m), 7.01（1H, m), 7.23（2H, d, J=8.8 Hz), 7.26（2H, d, J=8.8 Hz), 7.54（1H, s), 8.33（1H, s).

IR (ATR) cm^{-1}: 1570, 1495, 1473, 1326, 1207, 1090, 1012, 816.

mp: 128-129 ℃.

MS m/z: 416 (M^{+}+1).

実施例３４３：３－クロロ－４－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン



実施例３４１で得られた３－クロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン（122 mg, 0.32 mmol）のメタノール（12 ml）溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物（60 mg）を加え、３０％過酸化水素水（6 ml）を加えて、２４時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をエタノールから結晶化して、標記化合物（103 mg, 78%）を無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.23 (1H, s), 6.94 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.53 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.11 (1H, d, J=5.2 Hz), 8.55 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=5.2 Hz).

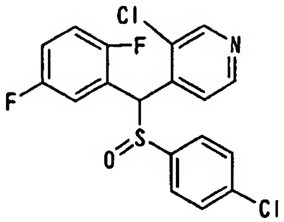
IR (ATR) cm^{-1}: 1577, 1490, 1321, 1311, 1151, 1083, 821.

mp: 160-161 ℃.

MS m/z: 414(M^{+}+H).

Anal. calcd for $C_{18}H_{11}Cl_2F_2NO_2S$: C, 52.19%; H, 2.68%; N, 3.38%; S, 7.74%; Cl, 17.12%; F, 9.17%. Found: C, 52.17%; H, 2.69%; N, 3.44%; S, 7.96%; Cl, 17.12%; F, 9.00%.

実施例３４４：３－クロロ－４－［（４－クロロフェニルスルフィニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン



実施例３４１で得られた３－クロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン(75 mg, 0.20 mmol)の塩化メチレン(10 ml）溶液に、３－クロロ過安息香酸（33 mg, 0.20 mmol）を加え、氷冷下３時間攪拌した。エーテル(80 ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）により精製して、標記化合物（48 mg, 60%)をジアステレオマー混合物（１：１）として得た。

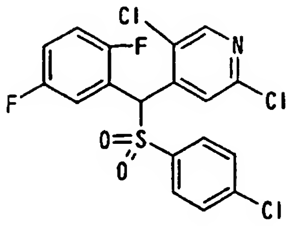
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.53 (1/2H, s), 5.66 (1/2H, s), 6.83 (1/2H, s), 6.95-7.08 (3/2H, m), 7.23 (1/2H, m), 7.25 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.37 (1/2H, m), 7.76 (1/2H, d, J=5.2 Hz), 7.98 (1/2H, d, J=5.2 Hz), 8.47 (1/2H, s), 8.56 (1/2H, d, J=5.2 Hz), 8.60 (1/2H, s), 8.61 (1/2H, d, J=5.2 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1577, 1490, 1396, 1168, 1049, 1033, 817.

MS m/z: 398 (M^++H).

FAB-MS: 397.9992 (Calcd for $C_{18}H_{12}Cl_2F_2NOS$: 397.9985).

実施例３４５：<u>２，５－ジクロロ－４－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン　０．５水和物</u>



実施例３４２で得られた２，５－ジクロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン（60 mg, 0.14 mmol)の塩化メチレン（3.0 ml）溶液に、３－クロロ過安息香酸（62 mg, 0.36 mmol）を加え、室温で３時間攪拌した。エーテル(80 ml)で希釈した後に、溶液を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）により精製して、ヘキサンから結晶化して標記化合物（55 mg, 88 %)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.15 (1H, s), 6.93 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.50 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.13 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.33 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1}: 1569, 1492, 1321, 1147, 1118, 1083, 821.

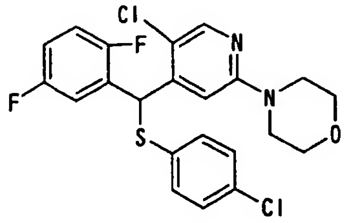
mp: 147-148 ℃.

MS m/z: 448(M^++H).

Anal. calcd for $C_{18}H_{10}Cl_3F_2NO_2S, 0.5H_2O$: C, 47.23%; H, 2.42%; N, 3.06%; S, 7.01%; Cl, 23.24%; F, 8.30%. Found: C, 47.25%; H, 2.24%; N, 3.21%; S, 7.19%; Cl, 23.25%; F, 8.32%.

FAB-MS: 447.9572 (Calcd for $C_{18}H_{11}Cl_3F_2NO_2S$: 447.9544).

実施例３４６：４－［５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル］モルホリン

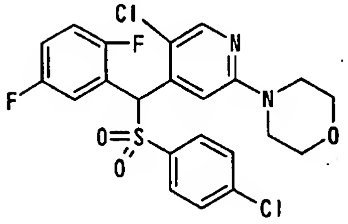


実施例３４２で得られた２，５－ジクロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン(100 mg, 0.24 mmol)とモルホリン(200 μl)の１，４－ジオキサン（1.0 ml）溶液を窒素雰囲気下100℃で２日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル(40 ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）により精製して、標記化合物（100 mg, 89 %)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.48 (4H, m), 3.82 (4H, m), 6.00 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.94-7.04 (2H, m), 7.09 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.12 (1H, s).

MS m/z: 467(M^++H).

実施例３４７：<u>４－［５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル］モルホリン</u>



４－［５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル］モルホリン（90 mg, 0.19 mmol)のメタノール（12 ml）溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物（60 mg）を加え、３０％過酸化水素水（6 ml）を加えて、８時間攪拌した。酢酸エチルで希

釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）に付し、エタノールから結晶化して、標記化合物（80 mg, 83%）を無色針状晶として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.54 (4H, m), 3.84 (4H, m), 6.12 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.45 (1H, s), 7.46(1H, m), 7.58 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.06 (1H, s).

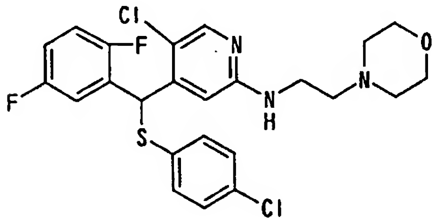
IR (ATR) cm^{-1}: 1585, 1494, 1475, 1317, 1240, 1145, 1091, 831.

mp: 180-181 ℃.

MS m/z: 499(M^++H).

Anal. calcd for $C_{22}H_{18}Cl_2F_2N_2O_3S$: C, 52.92%; H, 3.63%; N, 5.61%; S, 6.42%; Cl, 14.20%; F, 7.61%. Found: C, 52.68%; H, 3.56%; N, 5.69%; S, 6.70%; Cl, 14.32%; F, 7.97%.

実施例３４８：4－［2－［5－クロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル］アミノエチル］モルホリン



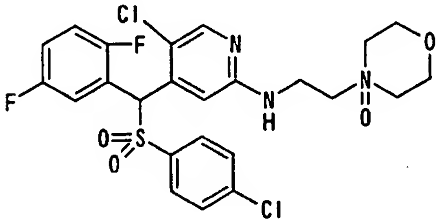
実施例３４２で得られた２，５－ジクロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン（100 mg, 0.24 mmol）と４－モルホリンエチルアミン(200 μl)の１，４－ジオキサン（1.0 ml）溶液を窒素雰囲気下100℃で２日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル(40 ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（３％メタノール／ク

ロロホルム）により精製して、標記化合物（12 mg, 10 %)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：2.42 (4H, m), 2.54 (2H, d, J=6.0 Hz), 3.27 (2H, q, J=6.0 Hz), 3.67 (4H, m), 5.12 (br, 1H), 5.90 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.86-7.0 (2H, m), 7.06 (1H, m), 7.15 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.16 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.95 (1H, s).

MS m/z：510 (M^++H).

実施例３４９：4－［2－［5－クロロ－4－［（4－クロロフェニルスルホニル）－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－2－イル］アミノエチル］モルホリン－N－オキシド



4－［2－［5－クロロ－4－［（4－クロロフェニルチオ）－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－2－イル］アミノエチル］モルホリン（11 mg, 0.032 mmol)のメタノール（12 ml）溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物（10 mg）を加え、３０％過酸化水素水（1 ml）を加えて、８時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（3%メタノール、3% t－ブチルアミン/クロロホルム溶液）により精製し、標記化合物（5.0 mg, 42%）を得た。

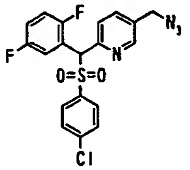
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ：3.2-3.4 (4H, m), 3.54 (2H, m), 3.81 (2H, m), 3.91 (2H, m), 4.44 (2H, m), 6.09 (1H, s), 6.88 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.94 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1}: 1600, 1494, 1324, 1151, 1085, 754.

MS m/z: 558(M^{+}+H).

FAB-MS: 558.0837 (Calcd for $C_{24}H_{24}Cl_2F_2N_3O_4S$: 558.0833).

実施例３５０：５－アジドメチル－２－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン

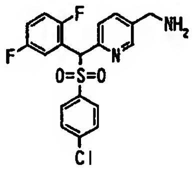


実施例３３１で得られた２－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－５－（ヒドロキシメチル）ピリジン（471 mg, 1.15 mmol）を四塩化炭素（4 ml）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（16 ml）の混合液に溶解し、アジ化ナトリウム（112 mg, 1.72 mmol）、トリフェニルホスフィン（451 mg, 1.72 mmol）を加え90 °Cにて3時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、次いで有機層を水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、ヘキサン：酢酸エチル = 3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（244 mg, 0.561 mmol, 49 %）を無色無定形物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.42 (2H, s), 5.96 (1H, s), 6.94 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.02 (1H, m), 8.57 (1H, d, J = 2.0 Hz).

MS m/z: 435 (M^{+}+H).

実施例３５１：［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチルアミン

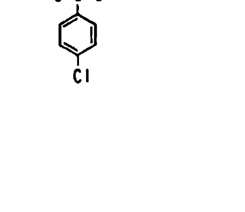


アルゴン雰囲気下、５－アジドメチル－２－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン（77 mg, 0.177 mmol）、パラジウム炭素（14 mg)、及び酢酸エチル（2 ml)をエタノール（10 ml）に加えた後、1気圧の水素雰囲気下で50分間攪拌した。反応混合液をろ過した後に、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（28 mg, 0.0685 mmol, 39 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.84 (2H, brs), 3.92 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.01 (1H, m), 8.57 (1H, s).

MS m/z: 409 (M^++H).

実施例３５２：［［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチル］カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル



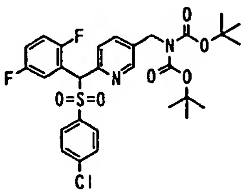
実施例３５０で得られた５－アジドメチル－２－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン（230 mg, 0.529 mmol)及びパラジウム炭素（46 mg)を、酢酸エチル（15 ml)及びエタノール（15 ml)の混合液に加えた後、1気圧の水素雰囲気下で45分間攪拌した。反応混合物をろ過した後に、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン（5 ml）に溶解した後、トリエチルアミン（70 l, 0.499 mmol)、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルカルボナート（174 mg, 0.996 mmol）を加え、室温にて3日間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（78 mg, 0.153 mmol, 37 %）を無色無定形物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 4.34 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.91 (1H, brs), 5.93 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 7.8, 2.2 Hz), 7.99 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 2.2 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1700, 1573, 1492, 1394, 1365, 1322, 1276, 1241, 1149, 1087, 1047, 1014.

MS m/z: 509 (M^++H).

実施例３５３：[[６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチル］－N－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル



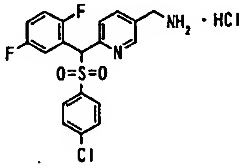
窒素雰囲気下、実施例３３１で得られた２－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－５－（ヒドロキシメチル）ピリジン（178 mg, 0.435 mmol）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルイミノジカルボキシラート（142 mg, 0.653 mmol)、トリフェニルホスフィン（171 mg, 0.653 mmol）のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（128 l, 0.653 mmol）を加え、室温にて5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、次いで有機層を水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（78 mg, 0.128 mmol, 32 %）を無色油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.48 (18H, s), 4.78 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.93 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.98-7.04 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 7.96-8.00 (1H, m), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 2979, 1795, 1727, 1695, 1492, 1392, 1367, 1328, 1255, 1224, 1132, 1087, 1033.

MS m/z: 609 (M^{+}+H).

実施例３５４：<u>［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチルアミン塩酸塩</u>



［［6－［（4－クロロフェニルスルホニル）（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－3－イル］メチル］－N－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（70 mg, 0.115 mmol）のエタノール（2 ml）溶液に濃塩酸（2 ml）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣にエタノールを加え減圧濃縮して、標記化合物（51 mg, 0.115 mmol, 100%）を白色粉末として得た。

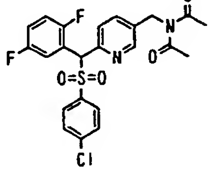
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 4.18 (2H, s), 6.22 (1H, s), 7.03 (1H, td, J = 9.3, 4.4 Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 8.05-8.09 (1H, m), 8.71 (1H, d, J = 2.2 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1600, 1571, 1492, 1394, 1349, 1313, 1278, 1232, 1170, 1147, 1079, 1037, 1012.

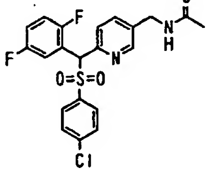
MS (m/z): 409 (M^++H).

Anal. calcd for $C_{20}H_{15}ClF_2N_2O_2S \cdot HCl$: C, 51.25; H, 3.62; Cl, 15.92; F, 8.53; N, 6.29. Found: C, 51.11; H, 3.57; Cl, 15.50; F, 8.39; N, 5.83.

実施例３５５：N－アセチル－N－［［6－［（4－クロロフェニルスルホニル）（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－3－イル］メチル］アセトアミド（化合物A）及びN－［［6－［（4－クロロフェニルスルホニル）（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－3－イル］メチル］アセトアミド（化合物B）



化合物A



化合物B

実施例３５１で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチルアミン（40 mg, 0.0978 mmol）のジクロロメタン（3 ml）溶液に、Ｎ－メチルモルホリン（26 l, 0.234 mmol）、アセチルクロリド（16 l, 0.234 mmol）を氷冷下に加え、室温にて16時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、次いで有機層を水および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:3溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物Ａ（低極性化合物）（15 mg, 0.0304 mmmol, 40 %）を白色粉末として、標記化合物Ｂ（高極性化合物）（12 mg, 0.0266 mmol, 27 %）を白色粉末として得た。

化合物Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.43 (6H, s), 4.96 (2H, s), 5.93 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.54-7.61 (2H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.02 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 1.7 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 1712, 1689, 1573, 1492, 1423, 1369, 1319, 1267, 1201, 1149, 1079, 1029.

mp: 60-64 °C.

MS m/z: 493 (M^++H).

化合物Ｂ

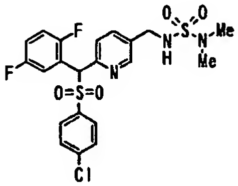
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.03 and 2.04 (3H, rotamers), 4.42-4.50 (2H, m), 5.89 (1H, brs), 5.93 (1H, s), 6.92 (1H, td, J = 9.1, 4.4 Hz), 6.97-7.02 (1H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.98-8.03 (1H, m), 8.54 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1}: 1650, 1673, 1525, 1486, 1430, 1396, 1355, 1319, 1280, 1230, 1147, 1085, 1016.

mp: 177-178 °C.

MS m/z: 451 (M^{+}+H).

実施例３５６：Ｎ－［［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチル］－Ｎ'，Ｎ'－ジメチルスルファミド



実施例３５４で得られた６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチルアミン塩酸塩（60 mg, 0.135 mmol）のジクロロメタン（5 ml）溶液に、Ｎ－メチルモルホリン（180 l, 1.62 mmol）、４－ジメチルアミノピリジン（10 mg, 0.0819 mmol）およびN，Ｎ－ジメチルスルファモイルクロリド（66 l, 0.609 mmol）を加え、室温にて24時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、次いで有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（48 mg, 0.0930 mmol, 70 %）を白色粉末として得た。

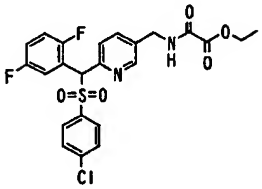
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.76 (6H, s), 4.29 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.43 (1H, t, J = 6.4 Hz), 5.94 (1H, s), 6.92 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.1 Hz),

7.79 (1H, dd, J = 8.1, 2.5 Hz), 8.02 (1H, m), 8.61 (1H, d, J = 2.5 Hz).

mp: 177-178 °C.

MS m/z: 516 (M^{+}+H).

実施例３５７：２－［［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチルアミノ］－２－オキソ酢酸エチル



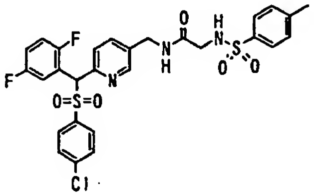
実施例３５１で得られた６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチルアミン（30 mg, 0.0734 mmol）のジクロロメタン（4 ml）溶液に、N－メチルモルホリン（10 l, 0.0881 mmol）およびクロログリオキシル酸エチル（9 l, 0.0807 mmol）を氷冷下に加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、次いで有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（28 mg, 0.0550 mmol, 76 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.55 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.94 (1H, s), 6.89-6.94 (1H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, brs), 7.62 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.97-8.03 (1H, m), 8.58 (1H, s).

mp: 193-194 °C.

MS m/z: 509 (M^++H).

実施例３５８：Ｎ－［［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチル］－２－（４－メチルフェニルスルホニルアミノ）アセトアミド



実施例３５４で得られた６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチルアミン塩酸塩（40 mg, 0.0898 mmol）のジクロロメタン（6 ml）溶液に、トリエチルアミン（45 μl, 0.324 mmol）、４－ジメチルアミノピリジン（5 mg, 0.0449 mmol）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（21 mg, 0.108 mmol）およびＮ－ｐ－トシルグリシン（25 mg, 0.108 mmol）を加え、室温にて16時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:3溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（41 mg, 0.0661 mmol, 73 %）を白色粉末として得た。

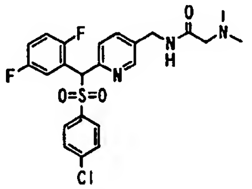
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.44 (3H, s), 3.59 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.44 (2H, dd, J = 6.1, 2.8 Hz), 5.42 (1H, t, J = 6.1 Hz), 5.95 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.96-7.03 (2H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.66 (1H,

dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.01 (1H, m), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz).

mp: 217-218 °C.

MS m/z: 620 (M^{+}+H).

実施例３５９：<u>N－［［6－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチル］－２－ジメチルアミノアセトアミド</u>



実施例３５１で得られた６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチルアミン（30 mg, 0.0734 mmol）のジクロロメタン（5 ml）溶液に、トリエチルアミン（12 l, 0.0881 mmol)、４－ジメチルアミノピリジン（5 mg, 0.0367 mmol)、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（17 mg, 0.0881 mmol）およびN、N－ジメチルグリシン（9 mg, 0.0881 mmol）を加え、室温にて14時間撹拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:4溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（21 mg, 0.0425 mmol, 58 %）を白色粉末として得た。

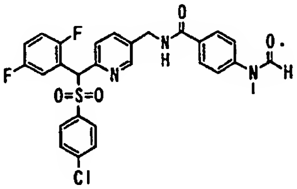
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.30 (6H, s), 3.01 (2H, s), 4.50 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.93 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.62 (1H,

brs), 7.69 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 8.02 (1H, m), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz).

mp: 177-179 °C.

MS m/z: 494 (M^{+}+H).

実施例３６０：Ｎ－［［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチル］－４－（ホルミルメチルアミノ）ベンズアミド



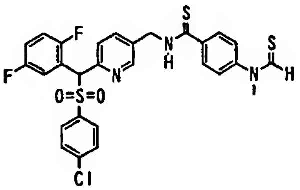
実施例３５１で得られた６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチルアミン (50 mg, 0.122 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (21 l, 0.147 mmol)、４－ジメチルアミノピリジン (7 mg, 0.0610 mmol)、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩 (28 mg, 0.147 mmol) およびＮ－ホルミル－４－（メチルアミノ）安息香酸 (26 mg, 0.147 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:7溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物 (60 mg, 0.105 mmol, 87 %) を無色無定形物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.35 (3H, s), 4.67-4.71 (2H, m), 5.94 (1H,

s), 6.53 (1H, brs), 6.90 (1H, m), 6.97-7.03 (1H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.03 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 2.2 Hz).

MS m/z: 570 (M^{+}+H).

実施例３６１：Ｎ－［［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチル］－４－（メチルチオホルミルアミノ）チオベンズアミド



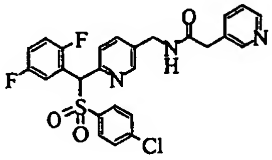
アルゴン雰囲気下、Ｎ－［［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチル］－４－（ホルミルメチルアミノ）ベンズアミド（46 mg, 0.0807 mmol）のトルエン（5 ml）溶液にローソン試薬（69 mg, 0.169 mmol）を加えた後、12時間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（40 mg, 0.0664 mmol, 83 %）を黄色無定形物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.72 (3H, s), 5.08 (2H, d, J = 4.4 Hz), 5.92 (1H, s), 6.89 (1H, td, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.98-7.05 (1H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.6 Hz),

8.02-8.06 (1H, m), 8.20 (1H, brs), 8.62 (1H, s), 9.70 (1H, s).

MS m/z: 602 (M^++H).

実施例３６２：N－［［6－［（4－クロロフェニルスルホニル）（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－3－イル］メチル］－2－（ピリジン－3－イル）アセトアミド

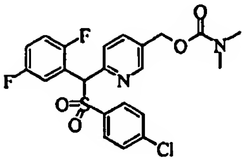


実施例３５１で得られた［6－［（4－クロロフェニルスルホニル）（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－3－イル］メチルアミン（30 mg, 0.073 mmol)、3－ピリジル酢酸塩酸塩（16 mg, 0.092 mmol)、4－（ジメチルアミノ）ピリジン（5 mg, 0.04 mmol)、及びトリエチルアミン（0.025 ml, 0.18 mmol）をジクロロメタン（5 ml）に溶解し、室温にて1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（17 mg, 0.089 mmol）を加えた。室温にて14時間攪拌した後、反応液に飽和重曹水（0.1 ml）を加えた。反応混合物を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 30:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をエーテルにて洗浄し、標記化合物（35 mg, 0.066 mmol, 90%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.59 (2H, s), 4.45 (2H, dd, J = 5.9, 1.5 Hz), 5.92 (1H, s), 5.96-6.10 (1H, m), 6.86-6.98 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.24-7.35 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55-7.60 (3H, m), 7.60-7.71 (2H, m), 7.96-8.06 (1H, m), 8.50 (2H, d, J = 1.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 4.8, 1.6 Hz).

MS m/z : 528 (M^++H).

実施例３６３：［６－（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチルピリジン－３－イル］メチル＝ジメチルカルバマート



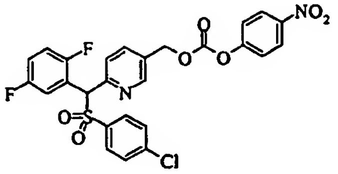
実施例３３１で得られた２－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－５－（ヒドロキシルメチル）ピリジン（20 mg, 0.049 mmol）のジクロロメタン（0.3 ml）溶液に、0℃にてN－メチルモルホリン（0.011 ml, 0.10 mmol）、次いでクロロギ酸ｐ－ニトロフェニル（15 mg, 0.074 mmol）を加え、室温にて30分間攪拌した。さらに反応混合物に0℃にてN－メチルモルホリン（0.033 ml, 0.30 mmol）、次いでクロロギ酸ｐ－ニトロフェニル（15 mg, 0.074 mmol）を追加し、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に0℃にてジメチルアミン塩酸塩（20 mg, 0.25 mmol）を加え、室温にて13時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル＝7：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（13 mg, 0.027 mmol, 55 %）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.94 (6H, s), 5.14 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.87-7.07 (2H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.99-8.07 (1H, m), 8.63 (1H, d, J = 2.0 Hz).

MS m/z: 481 (M^++H).

実施例３６４：［６－（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロ

フェニル）メチルピリジン－３－イル］メチル＝４－ニトロフェニル＝カルボナート

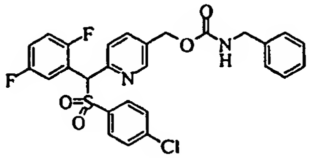


実施例３３１で得られた２－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－５－（ヒドロキシルメチル）ピリジン（41 mg, 0.10 mmol）のジクロロメタン（0.5 ml）溶液に、0℃にてN－メチルモルホリン（0.033 ml, 0.30 mmol）、次いでクロロギ酸４－ニトロフェニル（40 mg, 0.20 mmol）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を水にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=4：1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（52 mg, 0.090 mmol, 90 %）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.33 (2H, s), 5.97 (1H, s), 6.87-6.95 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.97-8.05 (1H, m), 8.29 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.0 Hz).

MS m/z: 575 (M^++H).

実施例３６５：［６－（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチルピリジン－３－イル］メチル＝ベンジルカルバマート

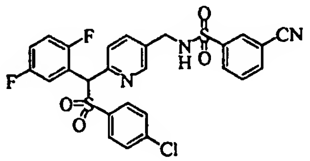


［6－（4－クロロフェニルスルホニル）（2，5－ジフルオロフェニル）メチルピリジン－3－イル］メチル＝4－ニトロフェニル＝カルボナート（51 mg, 0.089 mmol）のジクロロメタン（1 ml）溶液に、0℃にてN－メチルモルホリン（0.020 ml, 0.18 mmol）、次いでベンジルアミン（0.012 ml, 0.11 mmol）を加え、室温にて20時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（33 mg, 0.060 mmol, 68 %）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.38 (2H, brd, J = 5.4 Hz), 5.06 (1H, brs), 5.16 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.87-7.04 (2H, m), 7.22-7.38 (5H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.96-8.03 (1H, m), 8.61 (1H, s).

MS m/z: 543 (M^++H).

実施例３６６：<u>N－［［6－（4－クロロフェニルスルホニル）（2，5－ジフルオロフェニル）メチルピリジン－3－イル］メチル］－3－シアノベンゼンスルホンアミド</u>



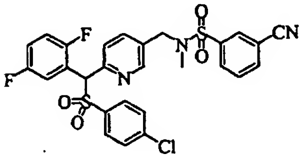
実施例３５１で得られた［6－［（4－クロロフェニルスルホニル）（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－3－イル］メチルアミン（28 mg, 0.068 mmol）のジクロロメタン（0.5 ml）溶液に、0℃にてN－メチルモルホリン（0.015 ml, 0.14 mmol）、次いで3－シアノベンゼンスルホニル＝クロリド（22

mg, 0.10 mmol）を加え、室温にて6時間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝7：3溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（23 mg, 0.040 mmol, 59 %）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.26 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.08 (1H, t, J = 6.4 Hz), 5.91 (1H, s), 6.86-7.06 (2H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.57-7.70 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.94-8.05 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.46 (1H, s).

MS m/z: 574 (M^++H).

実施例３６７：N－［［６－（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチルピリジン－３－イル］メチル］－３－シアノ－N－メチルベンゼンスルホンアミド



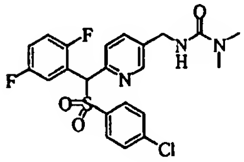
N－［［６－（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチルピリジン－３－イル］メチル］－３－シアノベンゼンスルホンアミド（21 mg, 0.037 mmol）のテトラヒドロフラン（0.5 ml）溶液に、0℃にてメタノール（0.003 ml, 0.073 mmol）、トリフェニルホスフィン（19 mg, 0.073 mmol）、次いでアゾジカルボン酸ジイソプロピル（0.014 ml, 0.073 mmol）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル＝2：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（13 mg, 0.021 mmol, 58 %）を白色固体とし

て得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.70 (3H, s), 4.25 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.95 (1H, s), 6.87-7.05 (2H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.99-8.09 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.53 (1H, t, J = 2.2 Hz).

MS m/z: 588 (M^++H).

実施例３６８：<u>３－［［６－（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチルピリジン－３－イル］メチル］－１，１－ジメチル尿素</u>



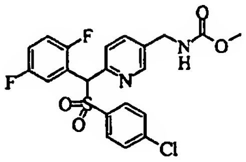
実施例３５１で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチルアミン（31 mg, 0.076 mmol）のジクロロメタン（1 ml）溶液に、0℃にてトリエチルアミン（0.032 ml, 0.23 mmol）、次いでN，N－ジメチルカルバモイルクロリド（0.014 ml, 0.15 mmol）を加え、室温にて17時間攪拌した。反応混合物に0℃にてトリエチルアミン（0.032 ml, 0.23 mmol）、次いでN，N－ジメチルカルバモイルクロリド(0.014 ml, 0.15 mmol)を追加し、室温にて29時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（18 mg, 0.036 mmol, 48 %）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.93 (6H, s), 4.44 (2H, d, J = 4.2 Hz), 4.76 (1H, t, J = 4.2 Hz), 5.93 (1H, s), 6.85-7.04 (2H, m), 7.39 (2H, d, J =

8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.98-8.06 (1H, m), 8.57 (1H, d, J = 2.0 Hz).

MS m/z: 480 (M^++H).

実施例３６９：［６－（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチルピリジン－３－イル］メチルカルバミン酸メチル

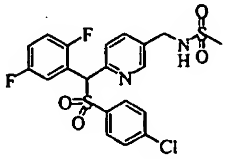


実施例３６８と同様の方法により、実施例３５１で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチルアミン（34 mg, 0.082 mmol)、及びクロロ炭酸メチル（0.019 ml, 0.25 mmol）を用い、標記化合物（16 mg, 0.034 mmol, 42 %）を黄色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.71 (3H, s), 4.40 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.07 (1H, brs), 5.93 (1H, s), 6.87-7.04 (2H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.97-8.04 (1H, m), 8.55 (1H, s).

MS m/z: 467 (M^++H).

実施例３７０：N－［［６－（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチルピリジン－３－イル］メチル］メタンスルホンアミド



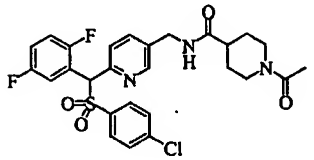
実施例３６８と同様の方法により、実施例３５１で得られた［６－［（４－クロロ

ロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチルアミン（34 mg, 0.082 mmol）、及び塩化メタンスルホニル（0.019 ml, 0.25 mmol）を用い、標記化合物（20 mg, 0.040 mmol, 49 %）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.97 (3H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.70 (1H, brs), 5.95 (1H, s), 6.88-7.07 (2H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.97-8.07 (1H, m), 8.61 (1H, s).

MS m/z: 487 (M^++H).

実施例３７１：<u>Ｎ－［［６－（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチルピリジン－３－イル］メチル］－１－アセチル－４－ピペリジンカルボキサミド</u>



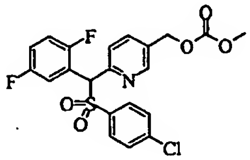
実施例３６８と同様の方法により、実施例３５１で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチルアミン（34 mg, 0.082 mmol）、及び１－アセチル－４－ピペリジンカルボニル＝クロリド（56 mg, 0.25 mmol）を用い、標記化合物（24 mg, 0.043 mmol, 52 %）を無色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.58-1.79 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.30-2.41 (1H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 3.03-3.13 (1H, m), 3.82-3.92 (1H, m), 4.41-4.53 (2H, m), 4.55-4.63 (1H, m), 5.90-5.98 (2H, m), 6.85-6.94 (1H, m), 6.97-7.04 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.1 Hz),

7.98-8.05 (1H, m), 8.53 (1H, s).

MS m/z: 562 (M^{+}+H).

実施例３７２：［６－（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチルピリジン－３－イル］メチル＝メチルカルボナート



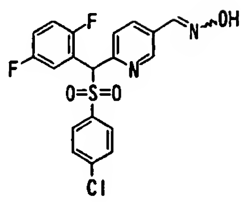
実施例３３１で得られた２－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－５－（ヒドロキシメチル）ピリジン（50 mg, 0.12 mmol）のジクロロメタン（2 ml）溶液に、0℃にてピリジン（0.040 ml, 0.49 mmol）、次いでクロロギ酸メチル（0.019, 0.24 mmol）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に0℃にてクロロギ酸メチル（0.019, 0.24 mmol）を追加し、室温にて5時間攪拌した。反応混合物を1規定塩酸にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（50 mg, 0.11 mmol, 88 %）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.81 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.95 (1H, s), 6.89-7.04 (2H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 7.97-8.03 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 2.2 Hz).

MS m/z: 468 (M^{+}+H).

実施例３７３：［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルバルデヒド＝オキシム（異性

体３７３－A及び異性体３７３－B）



実施例３３５で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルバルデヒド（100 mg, 0.25 mmol）のジクロロメタン（3 ml）溶液に、N－メチルモルホリン（32 l, 0.29 mmol）、塩酸ヒドロキシルアミン（26 mg, 0.36 mmol）を加え、室温にて3日間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈して、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記異性体３７３－A（低極性化合物）（79 mg, 0.19 mmmol, 72 %）を白色粉末として、標記異性体３７３－B（高極性化合物）（17 mg, 0.040 mmol, 17 %）を白色粉末として得た。

異性体３７３－A

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.97 (1H, s), 6.91-6.96 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (1H, s), 7.96-8.02 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 1.7 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3237, 1589, 1594, 1475, 1428, 1394, 1322, 1280, 1236, 1151, 1083, 1014.

mp: 187-188 °C.

MS m/z: 423 (M^++H).

異性体３７３－Ｂ

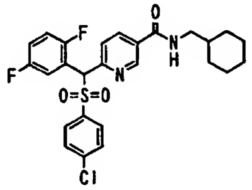
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.98 (1H, s), 6.91-6.97 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90-8.02 (2H, m), 8.41 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 9.00 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1}: 3037, 1569, 1492, 1430, 1394, 1324, 1276, 1236, 1153, 1081, 1012.

mp: 194-196 °C.

MS m/z: 423 (M^++H).

実施例３７４：<u>６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－Ｎ－シクロヘキシルメチルニコチンアミド</u>



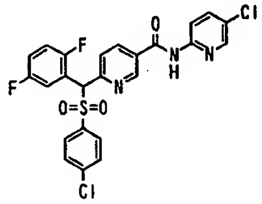
実施例３３８で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルボン酸（80 mg, 0.19 mmol）のジクロロメタン（5 ml）溶液に、トリエチルアミン（32　l, 0.23 mmol）、４－ジメチルアミノピリジン（12 mg, 0.095 mmol）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（44 mg, 0.23 mmol）およびアミノメチルシクロヘキサン（30　l, 0.23 mmol）を加え、室温にて4.5時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し

て、標記化合物（58 mg, 0.11 mmol, 59 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.95-1.80 (11H, m), 3.32 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.98 (1H, s), 6.13-6.16 (1H, m), 6.90-6.96 (1H, m), 7.00-706 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.97-8.02 (1H, m), 8.13 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.2 Hz).

MS m/z: 519 (M^++H).

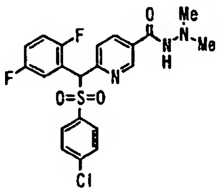
実施例３７５：6－［（4－クロロフェニルスルホニル）（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］－N－（5－クロロピリジン－2－イル）ニコチンアミド



実施例３３８で得られた［6－［（4－クロロフェニルスルホニル）（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－3－イル］カルボン酸（80 mg, 0.19 mmol）のジクロロメタン（5 ml）溶液に、トリエチルアミン（32 l, 0.23 mmol）、4－ジメチルアミノピリジン（12 mg, 0.095 mmol）、1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（44 mg, 0.23 mmol）および2－アミノ－5－クロロピリジン（29 mg, 0.23 mmol）を加え、室温にて5時間撹拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（27 mg, 0.051 mmol, 27 %）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.04 (1H, s), 6.92-6.97 (1H, m), 7.01-707 (1H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.97-8.01 (1H, m), 8.26 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz) 8.33 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.51 (1H, s), 9.12 (1H, d, J = 2.2 Hz).
MS m/z: 534 (M^++H).

実施例３７６：N’，N’－ジメチル－６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ニコチン酸ヒドラジド

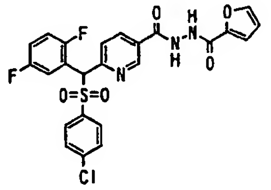


実施例３３８で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルボン酸（80 mg, 0.19 mmol）のジクロロメタン（5 ml）溶液に、トリエチルアミン（32 l, 0.23 mmol）、４－ジメチルアミノピリジン（12 mg, 0.095 mmol）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（44 mg, 0.23 mmol）および１，１－ジメチルヒドラジン（21 l, 0.23 mmol）を加え、室温にて7時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 50:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（60 mg, 0.13 mmol, 68 %）を無色無定形物質として得た。
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.57 (0.9H, s), 2.72 (5.1H, s), 5.98 (1H, s),

6.48 (0.15H, s), 6.90-7.06 (2.85H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.97-8.04 (1H, m), 8.13-8.17 (1H, m), 8.94 (0.85H, s), 9.07 (0.15H, s).

MS m/z: 466 (M^{+}+H).

実施例３７７：N'－(フラン－２－カルボニル)－６－［(４－クロロフェニルスルホニル)(２，５－ジフルオロフェニル)メチル］ニコチン酸ヒドラジド



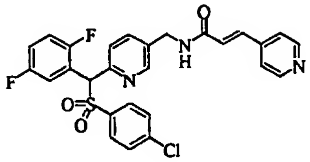
実施例３３８で得られた［６－［(４－クロロフェニルスルホニル)(２，５－ジフルオロフェニル)メチル］ピリジン－３－イル］カルボン酸 (80 mg, 0.19 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (32 l, 0.23 mmol)、４－ジメチルアミノピリジン (12 mg, 0.095 mmol)、１－エチル－３－(３－ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (44 mg, 0.23 mmol) および２－フランヒドラジド (29 mg, 0.23 mmol) を加え、室温にて7.5時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 50:1溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をジクロロメタン－ヘキサンより再結晶し、標記化合物 (58 mg, 0.11 mmol, 58 %) を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.01 (0.7H, s), 6.02 (0.3H, s), 6.55 (0.7H, dd, J = 3.4, 1.7 Hz), 6.91-6.96 (1H, m), 6.99-7.04 (1H, m), 7.21 (0.7H,

d, J = 3.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.53 (0.3H, dd, J = 1.7, 0.7 Hz), 7.56-7.60 (3H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (0.3H, d, J = 8.8 Hz), 7.95-7.99 (1H, m), 8.15-8.19 (1H, m), 8.99 (0.3H, s), 9.03 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.14 (0.7H, brs), 9.67 (0.7H, brs), 9.98 (0.3H, brs).

MS m/z: 532 (M^++H).

実施例３７８：<u>Ｎ－［［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチル］－（Ｅ）－３－（ピリジン－４－イル）アクリルアミド</u>



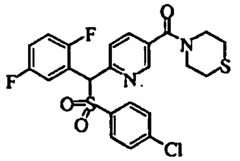
実施例３５１で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチルアミン（41 mg, 0.10 mmol)、（Ｅ）－３－（ピリジン－４－イル）アクリル酸（15 mg, 0.10 mmol)、ベンゾトリアゾール－１－オール（14 mg, 0.10 mmol)、及びＮ－メチルモルホリン（0.011 ml, 0.10mmol）のジクロロメタン（1 ml）溶液に、0℃にて１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（19 mg, 0.10 mmol）を加え、室温にて19時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（35 mg, 0.065 mmol, 65 %）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.53-4.66 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.09-6.17 (1H, m), 6.57 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.86-6.93 (1H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.5

Hz), 7.60 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 7.99-8.06 (1H, m), 8.59 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.64 (2H, d, J = 5.9 Hz).

MS m/z: 540 (M^{+}+H).

実施例３７９：[６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］（チオモルホリン－４－イル）メタノン



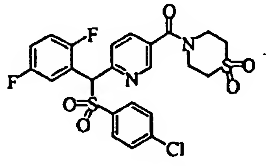
実施例３７８と同様の方法により、実施例３３８で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルボン酸（212 mg, 0.50 mmol）、及びチオモルホリン（0.047 ml, 0.50 mmol）を用い、標記化合物（240 mg, 0.47 mmol, 94 %）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.61 (2H, br s), 2.74 (2H, br s), 3.69 (2H, br s), 4.04 (2H, br s), 5.97 (1H, s), 6.88-6.95 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 7.95-8.02 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 2.2 Hz).

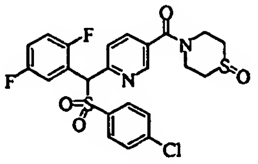
MS m/z: 509 (M^{+}+H).

実施例３８０：［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］（１，１－ジオキソ－１λ^{6}－チオモルホリン－４－イル）メタノン（化合物Ａ）及び［６－［（４－クロロフェニ

ルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］（１－オキソ－１λ⁴－チオモルホリン－４－イル）メタノン（化合物Ｂ）



化合物A



化合物B

［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］（チオモルホリン－４－イル）メタノン（153 mg, 0.30 mmol）のジクロロメタン（3 ml）溶液に、３－クロロ過安息香酸（96 mg, 0.36 mmol）を氷冷下にて加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、１規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順じ洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:2溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物Ａ（低極性化合物）(81 mg, 0.15 mmol, 50 %）を白色粉末として得、ジクロロメタン：メタノール = 10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物Ｂ（高極性化合物）(73 mg, 0.14 mmol, 46 %）を白色粉末として得た。

化合物Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.10 (4H, brs), 4.13 (4H, brs), 5.99 (1H, s), 6.88-6.93 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.97-8.02 (1H, m), 8.71 (1H, d, J = 1.7 Hz).

MS m/z: 541 (M^++H).

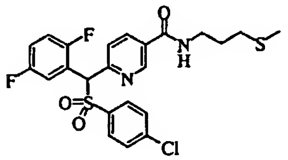
化合物Ｂ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.70-3.00 (4H, m), 3.74 (1H, brs), 4.10 (2H, brs), 4.63 (1H, brs), 5.98 (1H, s), 6.88-6.94 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m),

7.42 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 7.98-8.02 (1H, m), 8.70 (1H, d, J = 2.2 Hz).

MS m/z: 525 (M^++H).

実施例３８１：N－（３－メチルチオプロピル）－６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ニコチンアミド



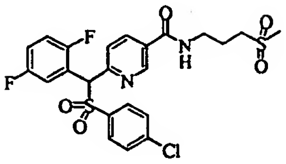
実施例３７８と同様の方法により、実施例３３８で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルボン酸（212 mg, 0.50 mmol）、及び３－メチルチオプロピルアミン（0.055 ml, 0.50 mmol）を用い、標記化合物（238 mg, 0.47 mmol, 93 %）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.92-2.01 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.63 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.58-3.64 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.57-6.64 (1H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.96-8.03 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz).

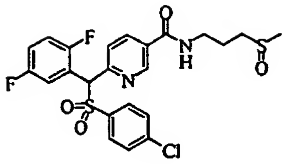
MS m/z: 511 (M^++H).

実施例３８２：N－（３－メチルスルホニルプロピル）－６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ニコチンアミド（化合物A）及びN－（３－メチルスルフィニルプロピル）－６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ニコチンアミ

ド（化合物B）



化合物A



化合物B

N－（3－メチルチオプロピル）－6－［（4－クロロフェニルスルホニル）（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］ニコチンアミド（153 mg, 0.30 mmol）のジクロロメタン（3 ml）溶液に、0℃にて3－クロロ過安息香酸（純度65%以上）（96 mg, 0.36 mmol）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮し得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物A（53 mg, 0.098 mmol, 32 %）を白色固体として得た。次に、ジクロロメタン：メタノール＝15：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物B（68 mg, 0.13 mmol, 43 %）を白色固体として得た。

化合物A

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 2.20-2.30 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.17 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.65-3.72 (2H, m), 5.99 (1H, s), 6.82-6.88 (1H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.96-8.02 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 9.00 (1H, d, J = 2.2 Hz).

MS m/z: 543 (M$^+$+H).

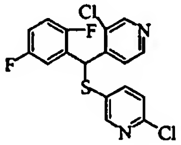
化合物B

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ: 2.11-2.23 (1H, m), 2.26-2.37 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.78-2.86 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.51-3.61 (1H, m), 3.66-

3.75 (1H, m), 5.99 (1H, s), 6.90-6.98 (1H, m), 6.99-7.06 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.88-8.01 (2H, m), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.2 Hz).

MS m/z: 527 (M^{+}+H).

実施例３８３：２－クロロ－５－［（３－クロロピリジン－４－イル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチルチオ］ピリジン



参考例３３で得られたジチオ炭酸Ｓ－（６－クロロ－３－ピリジル）Ｏ－エチル（164 mg, 0.70 mmol）のエタノール（7 ml）溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液（7 ml）を加え、80℃にて3時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、１規定塩酸を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、６－クロロ－３－ピリジンチオールを黄色固体として得た。

参考例４８で得られた３－クロロ－４－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピリジン（153 mg, 0.60 mmol）のジクロロメタン（3 ml）溶液に、0℃にてトリエチルアミン（0.167 ml, 1.20 mmol）、次いで塩化メタンスルホニル（0.070 ml, 0.90 mmol）を加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

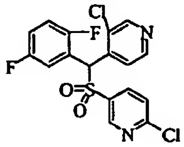
得られた残渣のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（3 ml）溶液に、６－クロロ－３－ピリジンチオールのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（2 ml）溶液、次いで炭酸カリウム（100 mg, 0.72 mmol）を加え、室温にて18時間撹拌した。反応混合物

に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝17：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（111 mg, 0.29 mmol, 48 %）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.04 (1H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.25 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.1, 2.5 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.59 (1H, s).

MS m/z: 383 (M^++H).

実施例３８４：２－クロロ－５－［（３－クロロピリジン－４－イル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチルスルホニル］ピリジン



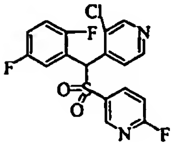
２－クロロ－５－［（３－クロロピリジン－４－イル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチルチオ］ピリジン（109 mg, 0.28 mmol）のメタノール（4 ml）溶液に、31%過酸化水素水（2 ml）及び七モリブデン酸六アンモニウム四水和物（30 mg）を加え室温にて17時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝17：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（108 mg, 0.26 mmol, 92 %）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.26 (1H, s), 6.94-7.03 (1H, m), 7.06-7.15 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50-7.56 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J = 8.3, 2.7 Hz), 8.12 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.61

(1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.1 Hz).

MS m/z: 415 (M^++H).

実施例３８５：５－［（３－クロロピリジン－４－イル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチルスルホニル］－２－フルオロピリジン

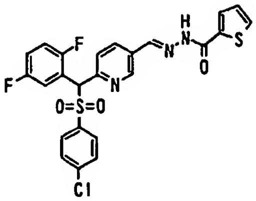


２－クロロ－５－［（３－クロロピリジン－４－イル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチルスルホニル］ピリジン（66 mg, 0.16 mmol）のアセトニトリル（2 ml）溶液に、フッ化カリウム（94 mg, 1.60 mmol）、及び臭化テトラフェニルホスホニウム（134 mg, 0.32 mmol）を加え、16時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタンを加え水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝17：3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（4.5 mg, 0.011 mmol, 7 %）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.26 (1H, s), 6.93-7.13 (3H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 8.01-8.08 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.60 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.1 Hz).

MS m/z: 440 (M^++H+MeCN).

実施例３８６：N'－［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イルメチリデン］－２－チオフェンカルボヒドラジド



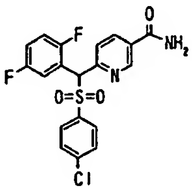
実施例３３５で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルバルデヒド（100 mg, 0.245 mmol）、および２－チオフェンカルボヒドラジド（41.7 mg, 0.294 mmol）をエタノール（3 ml）に溶解し、3日間室温で攪拌した。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄した。得られた固体をエタノールより再結晶し、標記化合物（91.0 mg, 0.171 mmol, 70%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$ / DMSO-d_6) δ: 5.98 (1H, s), 6.93-7.01 (1H, m), 7.02-7.09 (1H, m), 7.14-7.20 (1H, br m), 7.42 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.62-7.73 (2H, br m), 8.02-8.20 (3H, m), 8.95 (1H, s), 11.5 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1}: 3302, 1655, 1597, 1541, 1489, 1419, 1394, 1321, 1279, 1149, 1078, 1016, 966, 889, 831, 822, 762, 725, 710, 611, 552, 509, 465.

MS m/z: 532 (M^++H).

実施例３８７：<u>６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ニコチンアミド</u>



実施例３３８で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルボン酸（100 mg,

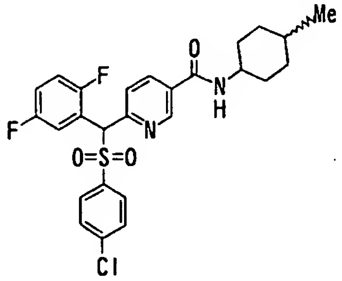
0.236 mmol）のジクロロメタン（4 ml）懸濁液に、チオニルクロリド（1.00 ml）、およびN，N－ジメチルホルムアミド（1滴）を加えた後、18時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣をジクロロメタン（6 ml）に溶解した後、28% アンモニア水（2 ml)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌した後、1規定塩酸で酸性とした。得られた混合物を濃縮し、生じた固体を濾取した。得られた固体を水、およびエタノールで洗浄後、エタノールより再結晶し、標記化合物(47.9 mg, 0.113 mmol, 46%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR（400 MHz, $CDCl_3$ / DMSO-d_6）δ：6.00（1H, s), 6.38（1H, br s), 6.94-6.99（1H, m), 7.02-7.08（1H, m), 7.43（2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56（2H, d, J = 8.5 Hz), 7.67（1H, d, J = 7.6 Hz), 7.65-7.75（1H, br m), 7.99-8.04（1H, m), 8.26（1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 9.12（1H, d, J = 1.7 Hz).

IR（ATR）cm^{-1}: 3442, 3165, 2954, 1670, 1624, 1595, 1496, 1410, 1373, 1313, 1279, 1232, 1176, 1147, 1086, 1012, 831, 816, 754, 710, 667, 606, 552, 499, 465.

MS m/z: 423 (M^{+}+H).

実施例３８８：<u>６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－Ｎ－（４－メチルシクロヘキシル）ニコチンアミド</u>



実施例３３８で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルボン酸（100 mg, 0.236 mmol）のジクロロメタン（4 ml）懸濁液に、チオニルクロリド（1.00 ml）、

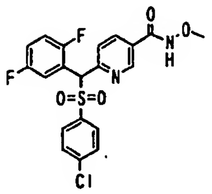
およびN，N－ジメチルホルムアミド（1滴）を加えた後、6時間室温で攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた残渣をジクロロメタン（6 ml）に溶解した後、N－メチルモルホリン（51.8 l, 0.472 mmol)、および4－メチルシクロヘキシルアミン（37.4 l, 0.283 mmol）を加えた。反応液を室温で18時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、1規定塩酸、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:1溶出部より得た分画を濃縮し、白色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンより再結晶し、標記化合物（70.3 mg, 0.135 mmol, 57%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:0.92 (1.8H, d, J = 6.6 Hz), 0.96 (1.2H, d, J = 6.4 Hz), 1.05-1.30 (3H, m), 1.32-1.43 (0.6H, m), 1.55-1.83 (4.4H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 3.86-3.97 (0.6H, m), 4.20-4.28 (0.4H, m), 5.88 (0.6H, d, J = 7.1Hz), 5.98 (1H, s), 6.18 (0.4H, d, J = 7.3 Hz), 6.90-6.96 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.41 (1.2H, d, J = 8.1 Hz), 7.41 (0.8H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (1.2H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (0.8H, d, J = 8.1 Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.97-8.05 (1H, m), 8.10-8.18 (1H, m), 8.93 (0.6H, d, J = 2.2 Hz), 8.96 (0.4H, d, J = 2.2 Hz).

IR (ATR) cm^{-1}: 3381, 2935, 1643, 1595, 1525, 1489, 1394, 1317, 1281, 1234, 1171, 1147, 1078, 1016, 966, 897, 831, 823, 764, 729, 609, 548, 469, 413.

MS m/z: 519 (M^++H).

実施例３８９：<u>６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－N－メトキシニコチンアミド</u>

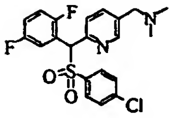


実施例３３８で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルボン酸（100 mg, 0.236 mmol）のジクロロメタン（6 ml）懸濁液に、Ｎ－メチルモルホリン（77.7 l, 0.708 mmol）、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩（23.6 mg, 0.283 mmol）、および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（54.3 mg, 0.283 mmol）を加えた。反応液を１時間室温で攪拌した後、テトラヒドロフラン（1 ml）を加えた。反応液を18時間室温で攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、水、および飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1:1溶出部より得た分画を濃縮し、白色固体を得た。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し標記化合物（55.1 mg, 0.122 mmol, 52%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.90 (2.4H, s), 3.97 (0.6H, s), 5.97 (0.2H, s), 5.98 (0.8H, s), 6.90-7.07 (2H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.63 (0.2H, d, J = 8.3 Hz), 7.73 (0.8H, d, J = 8.1Hz), 7.94-8.00 (1H, m), 8.10-8.15 (1H, m), 8.76 (1H, br s), 8.92 (0.8H, d, J = 1.7 Hz), 9.01 (0.2H, d, J = 1.5 Hz).

MS m/z: 453 (M^++H).

実施例３９０：<u>Ｎ，Ｎ－ジメチル－［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチルアミン</u>

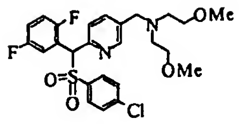


実施例３３５で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルバルデヒド（100 mg, 0.245 mmol）、ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液（2.0 M, 0.25 ml, 0.50 mmol）及び酢酸（0.029 ml, 0.51 mmol）を１，２－ジクロロエタン（5 ml）に溶解した後、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（115 mg, 0.515 mmol）を加えた。室温にて3日間攪拌した後、反応混合物に飽和重曹水及び酢酸エチルを加えた。混合物を分液した後、得られた有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 40:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をヘキサンにて洗浄し標記化合物（88 mg, 0.20 mmol, 82%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.23 (6H, s), 3.43 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.88-6.98 (1H, m), 6.98-7.06 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52-7.62 (3H, m), 7.71 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 7.98-8.08 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz).

MS m/z : 437 (M^{+}+H).

実施例３９１：<u>N－［［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］メチル］ビス（２－メトキシエチル）アミン</u>

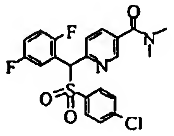


実施例３３５で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルバルデヒド（100 mg, 0.245 mmol）、ビス（２－メトキシエチル）アミン（70 mg, 0.53 mmol）及び酢酸（0.029 ml, 0.51 mmol）を１，２－ジクロロエタン（5 ml）に溶解した後、室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（115 mg, 0.515 mmol）を加えた。室温にて3日間撹拌した後、反応混合物に飽和重曹水及び酢酸エチルを加えた。混合物を分液した後、得られた有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 3:2 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をヘキサンにて洗浄し標記化合物（101 mg, 0.192 mmol, 78%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.73 (4H, t, J = 5.8 Hz), 3.31 (6H, s), 3.47 (4H, d, J = 5.8 Hz), 3.75 (2H, s), 5.93 (1H, s), 6.88-6.97 (1H, m), 6.97-7.07 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.50-7.60 (3H, m), 7.76 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.98-8.08 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 2.0 Hz).

MS m/z : 525 (M$^+$+H).

実施例３９２：<u>６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－N，N－ジメチルニコチンアミド</u>

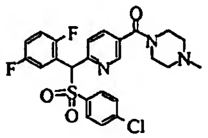


実施例３３８で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルボン酸（90 mg, 0.21 mmol）、ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液（2.0 M, 0.21 ml, 0.42 mmol)、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（15 mg, 0.12 mmol)、及びトリエチルアミン（0.045 ml, 0.32 mmol）をジクロロメタン（5 ml）に溶解し、室温にて１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（61 mg, 0.32 mmol）を加えた後、室温にて14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 2:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（35 mg, 0.066 mmol, 90%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.01 (3H, s), 3.14 (3H, s), 5.97 (1H, s), 6.88-6.99 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.0, 0.7 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.0, 2.2 Hz), 7.93-8.04 (1H, m), 8.68 (1H, dd, J = 2.2, 0.7 Hz).

MS m/z : 451 (M^++H).

実施例３９３：<u>［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン</u>



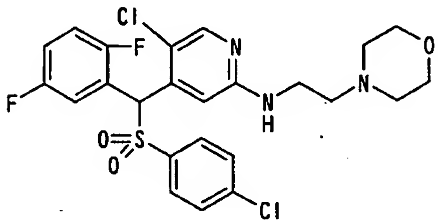
実施例３３８で得られた［６－［（４－クロロフェニルスルホニル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－３－イル］カルボン酸（90 mg, 0.21 mmol）、Ｎ－メチルピペラジン（0.036 ml, 0.33 mmol)、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（15 mg, 0.12 mmol)、及びトリエチルアミン（0.045 ml, 0.32

mmol）をジクロロメタン（5 ml）に溶解し、室温にて１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（61 mg, 0.32 mmol）を加えた。室温にて14時間攪拌した後、反応混合物にＮ－メチルピペラジン（0.036 ml, 0.33 mmol）、トリエチルアミン（0.045 ml, 0.32 mmol）及び１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（61 mg, 0.32 mmol）を追加した。室温にて14時間攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 25:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮して、標記化合物（86 mg, 0.17 mmol, 80%）を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.33 (3H, s), 2.38 (2H, br s), 2.50 (2H, br s), 3.44 (2H, br s), 3.81 (2H, br s), 5.97 (1H, s), 6.87-6.98 (1H, m), 6.98-7.08 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.1, 0.7 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 7.94-8.04 (1H, m), 8.66 (1H, dd, J = 2.2, 0.7 Hz).

MS m/z : 506 (M^++H).

実施例３９４：<u>４－［２－［５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル］アミノエチル］モルホリン</u>



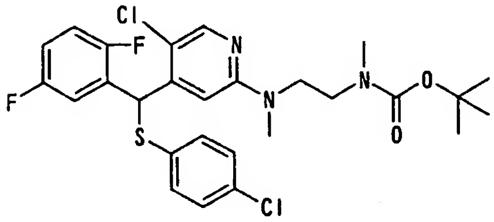
実施例３４９で得られた４－［２－［５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル］アミノエチル］モルホリン－N－オキシド（78 mg, 0.14 mmol）を酢酸（2.0 ml）と

水(2.0 ml)の混合溶媒に溶解した。　これを６０℃に加熱して鉄粉(40 mg, 0.72 mmol)を加えて、３０分間撹拌した。冷却後、反応液を飽和炭酸カリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル(60 ml)で抽出した。溶液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（3%メタノール/クロロホルム溶液）により精製し、標記化合物（30 mg, 40%)を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.5-2.8 (6H, m), 3.59 (2H, br), 3.81 (4H, br), 5.45 (1H, br), 6.10 (1H, s), 6.88 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.97 (1H, s).

MS m/z: 542(M^{+}+H).

実施例３９５：2－［N－［5－クロロ－4－［（4－クロロフェニルチオ）－（2，5－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－2－イル］－N－メチルアミノ］エチル－メチルカルバミン酸tert－ブチル



実施例３４２で得られた２，５－ジクロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン（78 mg, 0.19mmol)とN, N'－ジメチルエチレンジアミン(400 μl)の１，４－ジオキサン（2.0 ml）溶液を窒素雰囲気下100℃で２日間撹拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル(40 ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。

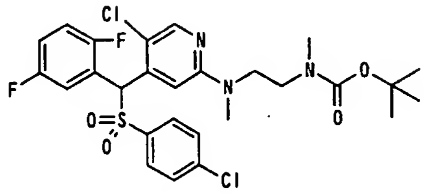
残渣をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解した後に、トリエチルアミン(31 μl, 0.22 mmol)、ジ－tert－ブチルジカルボナート(49 mg, 0.22 mmol)を室温で加え

て、１５時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮した後に、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）により精製して、標記化合物（68 mg, 64 %)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.26 and 1.32 (9H, br-s, rotamer), 2.75 and 2.78 (3H, br-s, rotamer), 2.95 (3H, br-s), 3.30 (2H, m), 3.65 (2H, m), 5.92 (1H, s), 6.6-6.8 (1H, m), 6.84-6.97 (2H, m), 7.05 (1H, m), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.98 (1H, s).

MS m/z: 568(M^++H).

実施例３９６：<u>２－［Ｎ－［５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル－メチルカルバミン酸tert－ブチル</u>



２－［Ｎ－［５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル］－Ｎ－メチルアミノ］エチル－メチルカルバミン酸tert－ブチル（67 mg, 0.12 mmol)のメタノール（6 ml）溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物（30 mg）を加え、３０％過酸化水素水（3 ml）を加えて、１７時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）により精製し、標記化合物(64 mg, 91%)を油状物質として得た。

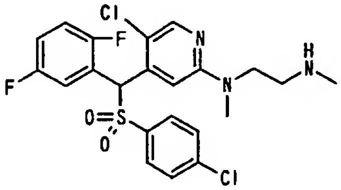
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.33 and 1.38 (9H, br-s, rotamer), 2.87 and 2.89 (3H, br-s, rotamer), 3.11 (3H, br-s), 3.3-3.4 (2H, m), 3.6-3.9 (2H,

m), 6.12 (1H, s), 6.89 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.00 (1H, s).

MS m/z: 600 (M^++H).

EI-MS: 599.1204 (Calcd for $C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4S$: 599.1224).

実施例３９７：<u>５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－２－［N－メチル－N－［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ］ピリジン</u>



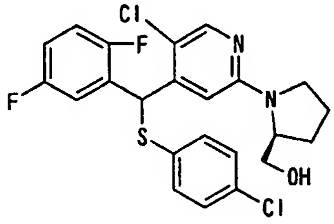
２－［N－［５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル］－N－メチルアミノ］エチル－メチルカルバミン酸tert－ブチル（61 mg, 0.10 mmol）を塩化メチレン(2.0 ml)に溶解し、アニソール(40 μl)、トリフルオロ酢酸(200 μl)を室温で加えて１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（３％メタノール/クロロホルムから３％メタノール、３％tertブチルアミン/クロロホルム）で精製して標記化合物(21 mg, 41 %)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.51 (3H, s), 2.90 (2H, d, J=6.0 Hz), 3.14 (3H, s), 3.72 (2H, m), 6.13 (1H, s), 6.89 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.52 (1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.00 (1H, s).

MS m/z: 500 (M^++H).

FAB-MS: 500.0770 (Calcd for $C_{22}H_{22}Cl_2F_2N_3O_2S$: 500.0778).

実施例３９８：（２’Ｓ）－５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－２－［２’－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１’－イル］ピリジン

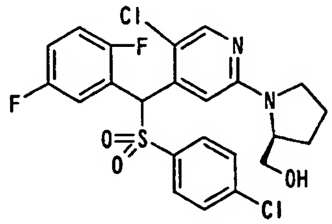


実施例３４２で得られた２，５－ジクロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン(60 mg, 0.14mmol)と(S)－２－ピロリジンメタノール(200 μl)の１，４－ジオキサン（1.0 ml）溶液を窒素雰囲気下100℃で3日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル(50 ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）により精製して、標記化合物（40 mg, 58 %)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.78 (1H, m), 2.06 (3H, m), 3.29 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.33 (1H, m), 5.97 and 5.98 (1H, s, rotamer), 6.73 and 6.77 (1H, s, rotamer), 6.92-7.15 (3H, m), 7.25 (4H, m), 7.98 (1H, s).

MS m/z: 481(M^++H).

実施例３９９：（２’Ｓ）－５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル－２－［２’－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１’－イル］ピリジン



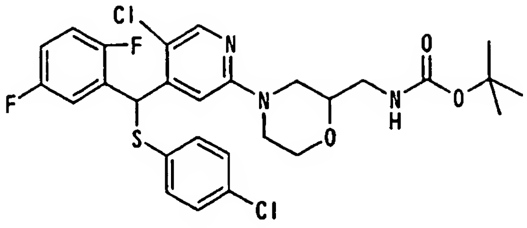
（２’Ｓ）－５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－２－［２’－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１’－イル］ピリジン（39 mg, 0.08 mmol）のメタノール（6 ml）溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物（30 mg）を加え、３０％過酸化水素水（3 ml）を加えて、１７時間撹拌した。酢酸エチル(60 ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）により精製し、標記化合物(33 mg, 79%)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.75 (1H, m), 2.02 (3H, m), 3.3-3.5 (1H, m), 3.52-3.75 (3H, m), 4.2-4.35 (1H, m), 6.05 (1H, br-s), 6.84 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.36 and 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz, rotamer), 7.43 (1H, m), 7.53 and 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz, rotamer), 7.89 and 7.90 (1H, s, rotamer).

MS m/z: 513 (M^++H).

FAB-MS: 513.0627 (Calcd for $C_{23}H_{21}Cl_2F_2N_2O_3S$:513.0618).

実施例４００：［４－［５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル］モルホリン－２－イル］メチルカルバミン酸tert-ブチル

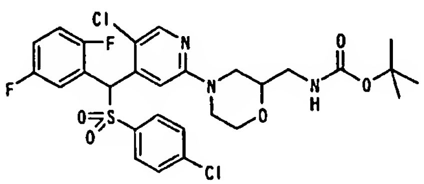


実施例３４２で得られた２，５－ジクロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン(60 mg, 0.14 mmol)とtert－ブチル　(モルホリン－２－イル）メチルカルバミン酸（200 mg)の１，４－ジオキサン（1.0 ml）溶液を窒素雰囲気下100℃で２日間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル(50 ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：エーテル＝５：１）により精製して、標記化合物（45 mg, 52 %)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 2.72 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.9-4.1 (3H, m), 4.95 (1H, br), 5.99 and 6.00 (1H, s, rotamer), 6.96 and 6.97 (1H, s, rotamer), 6.9-7.1 (3H, m), 7.24 (4H, s), 8.11 (1H, s).

MS m/z: 596(M^++H).

実施例４０１：［４－［５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル］モルホリン－２－イル］メチルカルバミン酸tert-ブチル



［４－［５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル］モルホリン－２－イル］メチルカル

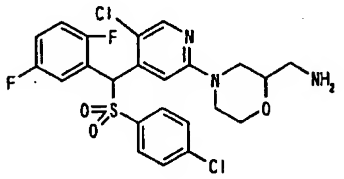
バミン酸tert-ブチル（44 mg, 0.074 mmol）のメタノール（6 ml）溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物（30 mg）を加え、３０％過酸化水素水（3 ml）を加えて、１７時間攪拌した。酢酸エチル(60 ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）により精製し、標記化合物(31 mg, 67%)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.40 (9H, s), 2.69 (1H, m), 3.02 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.41 (1H, br), 3.6-3.75 (2H, m), 3.92 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.91 (1H, br), 6.07 (1H, s), 6.85 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.37 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.17 (1H, s).

MS m/z: 628(M^++H).

FAB-MS: 628.1255 (Calcd for $C_{28}H_{30}Cl_2F_2N_3O_5S$: 628.1251).

実施例４０２：<u>２－アミノメチル－４－［５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル］モルホリン</u>



［４－［５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン－２－イル］モルホリン－２－イル］メチルカルバミン酸tert-ブチル（30 mg, 0.05 mmol）を塩化メチレン(1.5 ml)に溶解し、アニソール(30 μl)、トリフルオロ酢酸(150 μl)を室温で加えて１時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（３％メタノール/クロロホルムから３％メタノール、３％tert－ブチルアミ

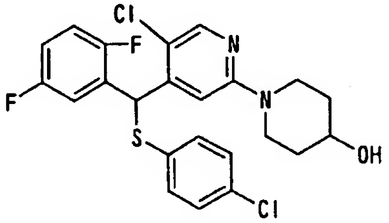
ン/クロロホルム）で精製して標記化合物(17 mg, 67 %)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.77 (1H, m), 2.9-3.3 (2H, m), 3.5-3.85 (3H, m), 3.97 (1H, m), 4.04-4.25 (2H, m), 6.12 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.4-7.55 (2H, m), 7.58 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.05 (1H, s).

MS m/z: 528(M^{+}+H).

FAB-MS: 528.0695 (Calcd for $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_3O_3S$: 528.0727).

実施例４０３：５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－２－（４’－ヒドロキシピペリジン－１’－イル）ピリジン

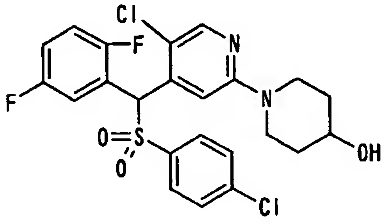


実施例３４２で得られた２，５－ジクロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピリジン（60 mg, 0.14mmol)と４－ヒドロキシピペリジン(200 mg)の１，４－ジオキサン（1.0 ml）溶液を窒素雰囲気下100℃で１日間撹拌した。室温まで冷却後、ジエチルエーテル(50 ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を乾燥した後に、減圧下濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）により精製して、標記化合物（30 mg, 43 %)を油状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.62 (2H, m), 2.05 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.98 (3H, m), 5.97 (1H, s), 6.96-7.12 (3H, m), 7.23 (4H, m), 7.26 (1H, s), 8.10 (1H, s).

MS m/z: 481(M^{+}+H).

実施例４０４：５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルスルホニル）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－２－（４’－ヒドロキシピペリジン－１’－イル）ピリジン



５－クロロ－４－［（４－クロロフェニルチオ）－（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－２－（４’－ヒドロキシピペリジン－１’－イル）ピリジン(29 mg, 0.06 mmol)のメタノール（6 ml）溶液に、七モリブデン酸六アンモニウム四水和物（30 mg）を加え、３０％過酸化水素水（3 ml）を加えて、１７時間撹拌した。酢酸エチル(60 ml)で希釈した後に、溶液を水と飽和食塩水で洗浄した。溶液を減圧下濃縮した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）により精製し、エーテルより結晶化して標記化合物（17 mg, 55%)を固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.64 (2H, m), 2.02 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.08 (2H, m), 6.11 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.02 (1H, m), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.05 (1H, s).

MS m/z: 513 (M^++H).

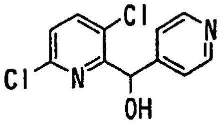
IR (ATR) cm^{-1}: 3359, 1589, 1495, 1317, 1234, 1081, 829.

mp: 146-148 ℃.

FAB-MS: 513.0588 (Calcd for $C_{23}H_{21}Cl_2F_2N_2O_3S$:513.0618).

参考例５０：（３，６－ジクロロピリジン－２－イル）（ピリジン－４－イル）

メタノール

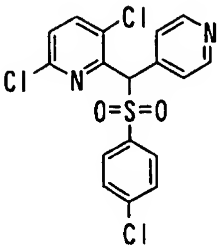


-78℃撹拌下、2，5－ジクロロピリジン(1.02 g, 6.89 mmol)のエーテル(20 ml)溶液にｔｅｒｔ－ブチルリチウム(1.51 Mペンタン溶液：4.6 ml)を滴下した。-78℃にて2時間撹拌後、反応液にピリジン－４－カルバルデヒド(0.65 ml, 6.89 mmol)を加えた。-78℃にて1時間撹拌後、反応液に水を加え、室温まで昇温した。混合液を塩化メチレンにて抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン(=1:50)の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(819 mg, 3.21 mmol, 47 %)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.64 (1H, br d, J =6.3 Hz), 6.00 (1H, br d, J = 6.3 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.57 (2H, d, J = 5.8 Hz).

MS (m/z) : 254 (M^+).

実施例４０５：３，６－ジクロロ－２－［（４－クロロフェニルスルホニル）（ピリジン－４－イル）メチル］ピリジン



（３，６－ジクロロピリジン－２－イル）（ピリジン－４－イル）メタノール

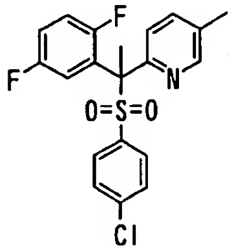
(161 mg, 0.631 mmol)の塩化メチレン(10 ml)溶液にトリエチルアミン(208 μl, 1.89 mmol)および塩化チオニル(138μl, 1.89 mmol)を加えた。反応液を室温にて4時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をアセトニトリル(10 ml)に溶解し、4－クロロベンゼンチオール(137 mg, 0.947 mmol)および炭酸カリウム(131 mg, 0.947 mmol)を加えた。窒素雰囲気下、反応液を室温にて2日間攪拌後、60℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、40 %酢酸エチル／ヘキサンの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をメタノール(10 ml)に溶解し、30 %過酸化水素水(3 ml)および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(73 mg)を加えた。反応液を室温にて5時間攪拌後、減圧にてメタノールを留去した。得られた濃縮溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン(=1:80)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (49 mg, 0.118 mmol, 19 %)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.08 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.58 (2H, d, J = 6.0 Hz).

IR (ATR) ν cm^{-1} : 3068, 2923, 1594, 1562, 1475, 1415, 1394, 1313, 1280, 1213, 1184, 1132, 1089, 1035, 1012, 993, 838, 813, 784, 744, 703, 595, 572, 536, 485, 458.

MS (m/z) : 413, 415 (M^++H).

実施例４０６：２－［１－（４－クロロフェニルスルホニル）－１－（２，５－ジフルオロフェニル）エチル］－５－メチルピリジン

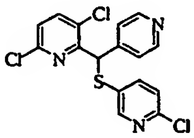


60 %油性水素化ナトリウム(30 mg, 0.75 mmol)のN，N－ジメチルホルムアミド(5 ml)懸濁液に実施例１３７で得られた２－［［（４－クロロフェニル）スルホニル］（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］－５－メチルピリジン（52 mg, 0.132 mmol)のN，N－ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液を氷冷にて滴下した。反応液を氷冷にて15分攪拌後、ヨウ化メチル(12 μl, 0.198 mmol)を加えた。反応液を室温にて1時間攪拌後、氷冷にて水を加え、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(=8:1)の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をヘキサンにて固体化し、ろ取後、標記化合物（50 mg, 0.122 mmol, 93 %)を白色粉末として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.14 (3H, s), 2.33 (3H, s), 6.80-7.10 (2H, m), 7.23-7.34 (4H, m), 7.39-7.51 (2H, m), 7.88-8.00 (1H, m), 8.15 (1H, s).

MS (m/z) : 408 (M^++H).

実施例４０７：３，６－ジクロロ－２－［（６－クロロピリジン－３－イルチオ）（ピリジン－４－イル）メチル］ピリジン



参考例３３で得られたジチオ炭酸Ｓ－（６－クロロ－３－ピリジル）Ｏ－エチル (164 mg, 0.70 mmol) のエタノール (7 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加え、80℃にて3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、１規定塩酸を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、６－クロロ－３－ピリジンチオールを黄色固体として得た。

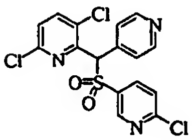
参考例５０で得られた（３，６－ジクロロピリジン－２－イル）（ピリジン－４－イル）メタノール (153 mg, 0.60 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.167 ml, 1.20 mmol)、次いで塩化メタンスルホニル (0.070 ml, 0.90 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、６－クロロ－３－ピリジンチオールのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液、次いで炭酸カリウム (100 mg, 0.72 mmol) を加え、室温にて18時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝7：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (83 mg, 0.22 mmol, 36 %) を黄色油状物質として得た。

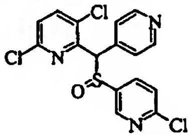
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.69 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.35 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.55 (2H, d, J = 6.1 Hz).

MS m/z: 382 (M^++H).

実施例４０８：<u>３，６－ジクロロ－２－［（６－クロロピリジン－３－イルスルホニル）（ピリジン－４－イル）メチル］ピリジン（化合物Ａ）及び３，６－ジクロロ－２－［（６－クロロピリジン－３－イルスルフィニル）（ピリジン－４－イル）メチル］ピリジン（化合物Ｂ（異性体Ａ）及び化合物Ｂ（異性体Ｂ））</u>



化合物Ａ



化合物Ｂ

３，６－ジクロロ－２－［（６－クロロピリジン－３－イルチオ）（ピリジン－４－イル）メチル］ピリジン（82 mg, 0.24 mmol）のメタノール（4 ml）溶液に、31%過酸化水素水（2 ml）及び七モリブデン酸六アンモニウム四水和物（30 mg）を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝3：2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物Ａ（41 mg, 0.098 mmol, 46 %）を、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物Ｂ（異性体Ａ）（低極性）(8 mg, 0.020 mmol, 9 %) 及び標記化合物Ｂ（異性体Ｂ）（高極性）(8 mg, 0.020 mmol, 9 %) をそれぞれ白色固体として得た。

化合物Ａ

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.11 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.36 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.61 (2H, d, J = 6.1 Hz).

MS m/z: 414 (M^++H).

化合物B（異性体A）

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.54 (1H, s), 6.99 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.51 (2H, d, J = 6.1 Hz).

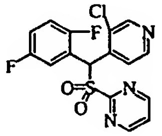
MS m/z: 398 (M^++H).

化合物B（異性体B）

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.40 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 8.34(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.68 (2H, d, J = 6.1 Hz).

MS m/z: 398 (M^++H).

実施例４０９：<u>２－［［（３－クロロピリジン－４－イル）（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］スルホニル］ピリミジン</u>



参考例４８で得られた３－クロロ－４－［（２，５－ジフルオロフェニル）－ヒドロキシメチル］ピリジン（102 mg, 0.40 mmol）のジクロロメタン（4 ml）溶液に、0℃にてトリエチルアミン（0.112 ml, 0.80 mmol）、次いで塩化メタンスルホニル（0.046 ml, 0.60 mmol）を加え、室温にて17時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（4 ml）溶液に、２－ピリミジン

チオール（45 mg, 0.40 mmol)、次いで炭酸カリウム（83 mg, 0.60 mmol）を加え、室温にて23時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のジクロロメタン（4 ml）溶液に、0℃にて３－クロロ過安息香酸（純度65%以上）（212 mg, 0.80 mmol）を加え、室温にて３時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル＝2：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（19 mg, 0.049 mmol, 12 %）を無色泡状物質として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.26 (1H, s), 6.93-7.13 (3H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 8.01-8.08 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.60 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.1 Hz).

MS m/z: 382 (M^++H).

試験例

βアミロイド蛋白の産生・分泌の阻害物質を検出するための細胞系スクリーニング

化合物のβアミロイド蛋白生成阻害活性は、ヒトグリオーマ細胞（Ｈ４細胞）にヒト野生型βアミロイド蛋白前駆体蛋白遺伝子であるＡＰＰ７５１遺伝子を導入したＥ３５細胞を用いて、培養液中に分泌されるβアミロイド蛋白（Ａβ）の量をサンドイッチ型の酵素結合免疫吸着（エライザ）法で定量することにより測定した。

９６穴プレートに、Ｅ３５細胞を非働化した１０％牛胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地中に播種した。５％の二酸化炭素で平衡に保たれた３７℃のインキュベーター内で培養し、播種から２４時間後にＤＭＳＯ溶液に溶解した化合物を添加した。化合物溶液は添加時に培養液中のＤＭＳＯ濃度が０．０５％と

なるように調製した。さらに２４時間培養後に培養上清を回収し、Ａβ２５－３５をエピトープとするモノクローナル抗体２５－１を固相化した９６穴エライザ用プレートに加え、４℃で１６－２０時間インキュベーションした。これをリン酸バッファー（ｐＨ７．４）で洗浄した後、ビオチン標識したＡβ１－８をエピトープとするモノクローナル抗体ＭＡ３２－４０を加え、４℃で２時間静置した。これにアルカリフォスファターゼを結合したストレプトアビジンを加え、ブルーフォス（ＢｌｕｅＰｈｏｓ：ＫＰＬ社）で、発色させ吸光度を測定した。別途作成した検量線から培養上清に含まれるＡβ量を定量した。化合物非添加の対照細胞と比較して５０％阻害濃度（ＥＣ５０値)を算出した。

一方、Ｈ４細胞に化合物を添加して７２時間後にアラマーブルー（ａｌａｍａｒＢｌｕｅ；バイオソース（ＢＩＯＳＯＵＲＣＥ）社）を用いて発色させ、色素濃度を測定し、対照細胞の８０%以下となる濃度を細胞毒性発現濃度とした。ＥＣ５０に対して細胞毒性発現濃度が乖離している化合物を活性がある化合物と判断した。

化合物（１）を上記アッセイ方法により評価した結果を表１に示す。ＥＣ５０が５０ｎＭ以下の化合物を＋＋＋、５０ｎＭ～５００ｎＭの化合物を＋＋、５００ｎＭ～５μＭの化合物を＋とした。

表１

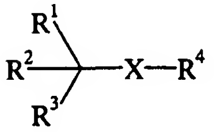
化合物	活性
実施例２（異性体２－Ｂ）	＋
実施例３	＋＋
実施例１０	＋＋
実施例１２	＋
実施例１４	＋
実施例１７	＋
実施例２７（化合物Ａ）	＋＋
実施例２９	＋＋
実施例３２	＋＋
実施例３３	＋＋＋
実施例３５	＋
実施例３６	＋＋
実施例４３（異性体４３－Ａ）	＋＋
実施例４３（異性体４３－Ｂ）	＋＋
実施例４５	＋＋＋
実施例４６	＋＋
実施例４７	＋＋＋
実施例４８	＋＋＋
実施例１３６	＋＋＋
実施例１４１	＋＋
実施例１４２	＋＋
実施例１４５	＋＋＋
実施例２８７	＋＋
実施例２８８	＋＋
実施例３３０	＋＋
実施例３３１	＋＋
実施例３３４	＋＋
実施例３４３	＋＋＋
実施例３４４	＋＋＋
実施例３４５	＋＋＋
実施例３４７	＋＋＋
実施例３４９	＋＋＋
実施例３７０	＋＋
実施例３７２	＋＋
実施例３９７	＋＋＋
実施例３９９	＋＋＋
実施例４０２	＋＋＋
実施例４０４	＋＋＋

産業上の利用可能性

一般式（１）で示される化合物、その塩、そのＮ－オキシド、そのＳ－オキシド、並びにそれらいずれかの溶媒和物はβアミロイド蛋白の産生・分泌を阻害する作用を有する。従って、医薬的に種々の疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症又はアミロイド沈着に関係する他の疾患の予防、治療に有効である。

請求の範囲

1．一般式（1）



（1）

{Xは－S－、－SO－又は－SO_2－を示し；

R^1 は、

$-C(R^5)(R^6)(R^7)$

〔R^5、R^6 及びR^7 は、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基又は$-Q^{51}-Q^{52}-Q^{53}-Q^{54}$

〔Q^{51} は単結合、－CO－、－CS－、－SO－、－SO_2－、－CO－CO－、－CO－CS－、－CS－CO－又は－CS－CS－を示し、

Q^{52} は、単結合、－O－、－O－N（A^{51}）－、－O－N（COA^{51}）－、－N（A^{51}）－、－N（COA^{51}）－、－N（COOA^{51}）－、－N（CON（A^{51}）（A^{52}）－、－N（OA^{51}）－、－N（N$A^{51}A^{52}$）－、－N（A^{51}）－N（A^{52}）－、－N（COA^{51}）－N（A^{52}）－、－N（A^{51}）－O－、－N（COA^{51}）－O－、－S－、－N＝N－、－C（A^{51}）＝N－、－C（A^{51}）＝N－O－、－C（A^{51}）＝N－N（A^{52}）－、－N＝C（A^{51}）－、－O－N＝C（A^{51}）－、－（NA^{51}）－N＝C（A^{52}）－又は－C（＝NA^{51}）－N（A^{52}）－

（A^{51} 及びA^{52} は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示し、

Q^{53} は単結合、－CO－、－CS－、－SO－、－SO_2－、－CO－CO－、－CO－CS－、－CS－CO－又は－CS－CS－を示し、

Q^{54}は$-A^{53}$、$-OA^{53}$、$-N(A^{53})(A^{54})$、$-SA^{53}$、$-NA^{54}-OA^{53}$、$-NA^{55}-N(A^{53})(A^{54})$又は$-O-N(A^{53})(A^{54})$

（A^{53}、A^{54}及びA^{55}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示す。]

を示し、

また、R^5とR^6は、一緒になって置換基を有していてもよい環状炭化水素基若しくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成してもよい（R^5とR^6が一緒になって形成される環状炭化水素基又は複素環式基が不飽和の場合、R^7は当該不飽和結合になる）。]、

$-N(R^8)(R^9)$

〔R^8及びR^9は、各々独立して、$-Q^{81}-Q^{82}-Q^{83}-Q^{84}$

[Q^{81}は単結合、$-CO-$、$-CS-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-CO-CO-$、$-CO-CS-$、$-CS-CO-$又は$-CS-CS-$を示し、

Q^{82}は、単結合、$-O-$、$-O-N(A^{81})-$、$-O-N(COA^{81})-$、$-N(A^{81})-$、$-N(COA^{81})-$、$-N(COOA^{81})-$、$-N(CON(A^{81})(A^{82}))-$、$-N(OA^{81})-$、$-N(NA^{81}A^{82})-$、$-N(A^{81})-N(A^{82})-$、$-N(COA^{81})-N(A^{82})-$、$-N(A^{81})-O-$、$-N(COA^{81})-O-$、$-S-$、$-N=N-$、$-C(A^{81})=N-$、$-C(A^{81})=N-O-$、$-C(A^{81})=N-N(A^{82})-$、$-N=C(A^{81})-$、$-O-N=C(A^{81})-$、$-(NA^{81})-N=C(A^{82})-$又は$-C(=NA^{81})-N(A^{82})-$

（A^{81}及びA^{82}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示し、

Q^{83}は単結合、－CO－、－CS－、－SO－、－SO_2－、－CO－CO－、－CO－CS－、－CS－CO－又は－CS－CS－を示し、

Q^{84}は－A^{83}、－OA^{83}、－N（A^{83}）（A^{84}）、－SA^{83}、－NA^{84}－OA^{83}、－NA^{85}－N（A^{83}）（A^{84}）又は－O－N（A^{83}）（A^{84}）

（A^{83}、A^{84}及びA^{85}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示す。］

を示す。］、

－X^1R^{10}

〔X^1は、－O－又は－S－を示し、R^{10}は－Q^{101}－Q^{102}－Q^{103}－Q^{104}

[Q^{101}は単結合、－CO－、－CS－、－SO－、－SO_2－、－CO－CO－、－CO－CS－、－CS－CO－又は－CS－CS－を示し、

Q^{102}は、単結合、－O－、－O－N（A^{101}）－、－O－N（COA^{101}）－、－N（A^{101}）－、－N（COA^{101}）－、－N（$COOA^{101}$）－、－N（CON（A^{101}）（A^{102}））－、－N（OA^{101}）－、－N（$NA^{101}A^{102}$）－、－N（A^{101}）－N（A^{102}）－、－N（COA^{101}）－N（A^{102}）－、－N（A^{101}）－O－、－N（COA^{101}）－O－、－S－、－N＝N－、－C（A^{101}）＝N－、－C（A^{101}）＝N－O－、－C（A^{101}）＝N－N（A^{102}）－、－N＝C（A^{101}）－、－O－N＝C（A^{101}）－、－（NA^{101}）－N＝C（A^{102}）－又は－C（＝NA^{101}）－N（A^{102}）－

（A^{101}及びA^{102}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示し、

Q^{103}は単結合、－CO－、－CS－、－SO－、－SO_2－、－CO－CO－、－CO－CS－、－CS－CO－又は－CS－CS－を示し、

Q^{104}は－A^{103}、－OA^{103}、－N（A^{103}）（A^{104}）、－SA^{103}、－NA^{104}－OA^{103}、－NA^{105}－N（A^{103}）（A^{104}）又は－O－N（A^{103}）（A^{104}）

（A^{103}、A^{104}及びA^{105}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示す。]

を示す〕、

又は－X^2 R^{11}

〔X^2は、－SO－又は－SO_2－を示し、R^{11}は－Q^{111}－Q^{112}－Q^{113}－Q^{114}

[式中、Q^{111}は単結合、－CO－、－CS－、－SO－、－SO_2－、－CO－CO－、－CO－CS－、－CS－CO－又は－CS－CS－を示し、

Q^{112}は、単結合、－O－、－O－N（A^{111}）－、－O－N（COA^{111}）－、－N（A^{111}）－、－N（COA^{111}）－、－N（COOA^{111}）－、－N（CON（A^{111}）（A^{112}））－、－N（OA^{111}）－、－N（N$A^{111}$$A^{112}$）－、－N（$A^{111}$）－N（$A^{112}$）－、－N（CO$A^{111}$）－N（$A^{112}$）－、－N（$A^{111}$）－O－、－N（CO$A^{111}$）－O－、－S－、－N＝N－、－C（$A^{111}$）＝N－、－C（$A^{111}$）＝N－O－、－C（$A^{111}$）＝N－N（$A^{112}$）－、－N＝C（$A^{111}$）－、－O－N＝C（$A^{111}$）－、－（N$A^{111}$）－N＝C（$A^{112}$）－又は－C（＝N$A^{111}$）－N（$A^{112}$）－

（A^{111}及びA^{112}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示し、

Q^{113}は単結合、－CO－、－CS－、－SO－、－SO_2－、－CO－CO－、－CO－CS－、－CS－CO－又は－CS－CS－を示し、

Q^{114}は－A^{113}、－OA^{113}、－N（A^{113}）（A^{114}）、－SA^{113}、－NA^{114}－OA^{113}、－NA^{115}－N（A^{113}）（A^{114}）又は－O－N（A^{113}）（A^{114}）

（A^{113}、A^{114}及びA^{115}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示す。］

を示す。］

を示し；

R^2は、－Q^{21}－Q^{22}－Q^{23}－Q^{24}

［Q^{21}は単結合、－CO－、－CS－、－SO－、－SO_2－、－CO－CO－、－CO－CS－、－CS－CO－又は－CS－CS－を示し、

Q^{22}は、単結合、－O－、－O－N（A^{21}）－、－O－N（COA^{21}）－、－N（A^{21}）－、－N（COA^{21}）－、－N（COOA^{21}）－、－N（CON（A^{21}）（A^{22}））－、－N（OA^{21}）－、－N（N$A^{21}$$A^{22}$）－、－N（$A^{21}$）－N（$A^{22}$）－、－N（CO$A^{21}$）－N（$A^{22}$）－、－N（$A^{21}$）－O－、－N（CO$A^{21}$）－O－、－S－、－N＝N－、－C（$A^{21}$）＝N－、－C（$A^{21}$）＝N－O－、－C（$A^{21}$）＝N－N（$A^{22}$）－、－N＝C（$A^{21}$）－、－O－N＝C（$A^{21}$）－、－（N$A^{21}$）－N＝C（$A^{22}$）－又は－C（＝N$A^{21}$）－N（$A^{22}$）－

（A^{21}及びA^{22}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示し、

Q^{23}は単結合、－CO－、－CS－、－SO－、－SO_2－、－CO－CO－、－CO－CS－、－CS－CO－又は－CS－CS－を示し、

Q^{24}は$-A^{23}$、$-OA^{23}$、$-N(A^{23})(A^{24})$、$-SA^{23}$、$-NA^{24}-OA^{23}$、$-NA^{25}-N(A^{23})(A^{24})$又は$-NA^{25}-N(A^{23})(A^{24})$

（A^{23}、A^{24}及びA^{25}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示す。］

を示し；

また、R^1とR^2は、一緒になって置換基を有していてもよい環状炭化水素基若しくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成してもよく、あるいは一緒になって$=CR^{12}R^{13}$

〔R^{12}及びR^{13}は、各々独立して、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、又は$-Q^{121}-Q^{122}-Q^{123}-Q^{124}$

［式中、Q^{121}は単結合、$-CO-$、$-CS-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-CO-CO-$、$-CO-CS-$、$-CS-CO-$又は$-CS-CS-$を示し、

Q^{122}は、単結合、$-O-$、$-O-N(A^{121})-$、$-O-N(COA^{121})-$、$-N(A^{121})-$、$-N(COA^{121})-$、$-N(COOA^{121})-$、$-N(CON(A^{121})(A^{122}))-$、$-N(OA^{121})-$、$-N(NA^{121}A^{122})-$、$-N(A^{121})-N(A^{122})-$、$-N(COA^{121})-N(A^{122})-$、$-N(A^{121})-O-$、$-N(COA^{121})-O-$、$-S-$、$-N=N-$、$-C(A^{121})=N-$、$-C(A^{121})=N-O-$、$-C(A^{121})=N-N(A^{122})-$、$-N=C(A^{121})-$、$-O-N=C(A^{121})-$、$-(NA^{121})-N=C(A^{122})-$又は$-C(=NA^{121})-N(A^{122})-$

（A^{121}及びA^{122}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示し、

Q^{123}は単結合、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－ＣＯ－ＣＯ－、－ＣＯ－ＣＳ－、－ＣＳ－ＣＯ－又は－ＣＳ－ＣＳ－を示し、

Q^{124}は－A^{123}、－ＯA^{123}、－Ｎ（A^{123}）（A^{124}）、－ＳA^{123}、－ＮA^{124}－ＯA^{123}、－ＮA^{125}－Ｎ（A^{123}）（A^{124}）又は－Ｏ－Ｎ（A^{123}）（A^{124}）

（A^{123}、A^{124}及びA^{125}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示す。］

を示す。］

となってもよい；

R^3は、－Q^{31}－Q^{32}－Q^{33}－Q^{34}

［Q^{31}は単結合、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－ＣＯ－ＣＯ－、－ＣＯ－ＣＳ－、－ＣＳ－ＣＯ－又は－ＣＳ－ＣＳ－を示し、

Q^{32}は、単結合、－Ｏ－、－Ｏ－Ｎ（A^{31}）－、－Ｏ－Ｎ（ＣＯA^{31}）－、－Ｎ（A^{31}）－、－Ｎ（ＣＯA^{31}）－、－Ｎ（ＣＯＯA^{31}）－、－Ｎ（ＣＯＮ（A^{31}）（A^{32}））－、－Ｎ（ＯA^{31}）－、－Ｎ（Ｎ$A^{31}$$A^{32}$）－、－Ｎ（$A^{31}$）－Ｎ（$A^{32}$）－、－Ｎ（ＣＯ$A^{31}$）－Ｎ（$A^{32}$）－、－Ｎ（$A^{31}$）－Ｏ－、－Ｎ（ＣＯ$A^{31}$）－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｃ（$A^{31}$）＝Ｎ－、－Ｃ（$A^{31}$）＝Ｎ－Ｏ－、－Ｃ（$A^{31}$）＝Ｎ－Ｎ（$A^{32}$）－、－Ｎ＝Ｃ（$A^{31}$）－、－Ｏ－Ｎ＝Ｃ（$A^{31}$）－、－（Ｎ$A^{31}$）－Ｎ＝Ｃ（$A^{32}$）－又は－Ｃ（＝Ｎ$A^{31}$）－Ｎ（$A^{32}$）－

（A^{31}及びA^{32}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示し、

Q^{33}は単結合、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－ＣＯ－ＣＯ－、－ＣＯ－ＣＳ－、－ＣＳ－ＣＯ－又は－ＣＳ－ＣＳ－を示し、

Q^{34}は$-A^{33}$、$-OA^{33}$、$-N(A^{33})(A^{34})$、$-SA^{33}$、$-NA^{34}-OA^{33}$、$-NA^{35}-N(A^{33})(A^{34})$又は$-O-N(A^{33})(A^{34})$

（A^{33}、A^{34}及びA^{35}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示す。]

を示し；

R^4は、$-Q^{41}-Q^{42}-Q^{43}-Q^{44}$

[Q^{41}は単結合、$-CO-$、$-CS-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-CO-CO-$、$-CO-CS-$、$-CS-CO-$又は$-CS-CS-$を示し、

Q^{42}は、単結合、$-O-$、$-O-N(A^{41})-$、$-O-N(COA^{41})-$、$-N(A^{41})-$、$-N(COA^{41})-$、$-N(COOA^{41})-$、$-N(CON(A^{41})(A^{42}))-$、$-N(OA^{41})-$、$-N(NA^{41}A^{42})-$、$-N(A^{41})-N(A^{42})-$、$-N(COA^{41})-N(A^{42})-$、$-N(A^{41})-O-$、$-N(COA^{41})-O-$、$-S-$、$-N=N-$、$-C(A^{41})=N-$、$-C(A^{41})=N-O-$、$-C(A^{41})=N-N(A^{42})-$、$-N=C(A^{41})-$、$-O-N=C(A^{41})-$、$-(NA^{41})-N=C(A^{42})-$又は$-C(=NA^{41})-N(A^{42})-$

（A^{41}及びA^{42}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

を示し、

Q^{43}は単結合、$-CO-$、$-CS-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-CO-CO-$、$-CO-CS-$、$-CS-CO-$又は$-CS-CS-$を示し、

Q^{44}は$-A^{43}$、$-OA^{43}$、$-N(A^{43})(A^{44})$、$-SA^{43}$、$-NA^{44}-OA^{43}$、$-NA^{45}-N(A^{43})(A^{44})$又は$-O-N(A^{43})(A^{44})$

（A^{43}、A^{44}及びA^{45}は各々独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示す。）

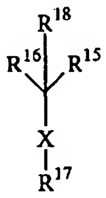
を示す。]

を示し；

また、R^3とR^4は、一緒になって置換基を有していてもよい環状炭化水素基若しくは置換基を有していてもよい複素環式基を形成してもよい。}

で表される化合物、そのN－オキシド、そのS－オキシド、その塩、又はそれらの溶媒和物。

2．式（3）



(3)

（式中、R^{15}は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、R^{16}は置換基を有していてもよい環状炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、R^{17}は置換基を有していてもよい環状炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示し、R^{18}は水素原子又はC_{1-6}アルキル基を示し、Xは－S－、－SO－又は－SO_2－を示す）

で表される化合物、そのN－オキシド、そのS－オキシド、その塩またはそれらの溶媒和物。

3．Xが－SO－又は－SO_2である請求項2記載の化合物、そのN－オキシド、そのS－オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

4．Xが－SO_2－である請求項2記載の化合物、そのN－オキシド、そのS－オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

5．R^{15}、R^{16}及びR^{17}で示される複素環式基が、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個を有する3～7員の飽和若しくは4～7員の不飽

和の単環式複素環式基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる１～４個を有する７～１４員の多環式複素環式基である請求項２～４のいずれか１項記載の化合物、そのＮ－オキシド、そのＳ－オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

６．R^{16}、R^{17}で示される環状炭化水素基が、炭素数３～７のシクロアルキル基、炭素数４～７のシクロアルケニル基、炭素数６～１４の単環若しくは多環式の芳香族炭化水素基、炭素数７～１１のスピロ炭化水素基、炭素数７～１０の架橋環式炭化水素基又は炭素数８～１４の縮合多環式炭化水素基である請求項２～５のいずれか１項記載の化合物、そのＮ－オキシド、そのＳ－オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

７．R^{15}、R^{16}及びR^{17}で示される環状炭化水素基又は複素環式基に置換し得る基が基$-Q^{201}-Q^{202}-Q^{203}-Q^{204}-Q^{205}-Q^{206}-Q^{207}$（ここで$Q^{201}$は単結合、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基または複素環式基を示す。Q^{202}は単結合、－Ｏ－、－ＮＨ－、－ＣＨ＝Ｎ－、－Ｃ（アルキル）＝Ｎ－、－Ｎ（アルキル）－または－Ｓ－を示す。Q^{203}は単結合、－ＣＯ－、－ＣＳ－、－ＳＯ－、$-SO_2-$又は－ＣＯＮＨ－を示す。Q^{204}は単結合、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、芳香族炭化水素基、または複素環式基を示す。Q^{205}は単結合、－ＮＨ－または－Ｎ（アルキル）－を示す。Q^{206}は単結合、－Ｏ－、－ＣＯ－、－ＣＳ－、$-SO_2-$、－ＳＯ－または－Ｓ－を示す。Q^{207}は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、オキソ基、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、アジド基、シアノ基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノ基、C_{2-6}アルカノイルアミノ基、ジC_{2-6}アルカノイルアミノ基、カルボキシアミノ基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基、ジC_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ基、複素環式基、芳香族炭化水素基、シクロアルケニ

ル基、複素環オキシ基又は芳香族炭化水素－オキシ基を示す。ここで、炭素数１～６のアルキル基、炭素数２～６のアルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、複素環式基、複素環式オキシ基、芳香族炭化水素基又は芳香族炭化水素－オキシ基には、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニル基、カルボキシアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、ホルミル基、C_{2-6}アルカノイル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アジド基、アミジノ基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、C_{7-16}アラルキル基、チオキソ基、C_{2-7}アルカノイル基、C_{2-7}チオアルカノイル基、チオホルミル基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C_{1-6}アルキルカルバモイル基、ジC_{1-6}アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、C_{1-6}アルキルチオカルバモイル基、ジC_{1-6}アルキルチオカルバモイル基、C_{1-6}アルコキシカルバモイルアミノ基、C_{1-6}アルコキシカルバモイル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{2-7}アルカノイルアミノ基、C_{2-7}アルカノイル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、チオC_{2-7}アルカノイルアミノ基、チオC_{2-7}アルカノイル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、ホルミルアミノ基、ホルミル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、チオホルミルアミノ基、チオホルミル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{2-7}アルカノイルオキシ基、ホルミルオキシ基、C_{1-6}アルコキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、C_{1-6}アルキルカルバモイルオキシ基、ジC_{1-6}アルキルカルバモイルオキシ基、アミノカルボニルアミノ基、C_{1-6}アルキルアミノカルボニルアミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノカルボニルアミノ基、アミノカルボニル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノカルボニル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノカルボニル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、メルカプト基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{1-6}アルキルスルフィニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、ジC_{1-6}アルキルアミノスル

ホニル基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、アミノスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルアミノスルホニルアミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノスルホニルアミノ基、アミノスルホニル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノスルホニル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノスルホニル（C_{1-6}アルキル）アミノ基から選ばれる１～３個が置換していてもよい。）である請求項２～６のいずれか１項記載の化合物、そのN－オキシド、そのS－オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

８．R^{16}及びR^{17}が炭素数６～１４の単環又は多環式芳香族炭化水素基又は複素環式基であり（ここで当該炭化水素基又は複素環式基には、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニル基、ホルミル基、C_{2-6}アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、C_{2-7}アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキソ基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C_{1-6}アルキルカルバモイル基、ジC_{1-6}アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、C_{1-6}アルキルチオカルバモイル基、ジC_{1-6}アルキルチオカルバモイル基、メルカプト基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{1-6}アルキルスルフィニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、から選ばれる１～３個が置換していてもよい。）；

R^{15}が複素環式基である（ここで、当該複素環式基にはハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、カルボキシC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニル－C_{2-6}アルケニル基、ヒドロキシC_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素－スルホニルC_{1-6}アルキル基、複素環－C_{1-6}アルキルアミノ基、複素環式基、複素環－

C_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素基、C_{6-14}芳香族炭化水素C_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素チオC_{1-6}アルキル基、アジドーC_{1-6}アルキル基、アミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル基、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノC_{1-6}アルキル基、ヒドロキシC_{1-6}アルキルアミノC_{1-8}アルキル基、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル基、（ヒドロキシC_{1-6}アルキル）（C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル）アミノC_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルカノイルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素スルホニルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、カルバモイルアミノC_{1-6}アルキル基、N－アルキルカルバモイルアミノC_{1-6}アルキル基、N，N－ジアルキルカルバモイルアミノC_{1-6}アルキル基、アミノスルホニルアミノC_{1-6}アルキル基、N－アルキルスルホニルアミノC_{1-6}アルキル基、N，N－ジアルキルスルホニルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素C_{1-6}アルキルアミノ基、複素環C_{1-6}アルキルアミノ基、カルバモイルオキシC_{1-6}アルキル基、N－アルキルカルバモイルオキシC_{1-6}アルキル基、N，N－ジアルキルカルバモイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素－C_{1-6}アルキルカルバモイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルオキシーC_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素オキシカルボニルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素スルホニルアミノーC_{1-6}アルカノイルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノC_{1-6}アルキルアミノ基、アミノC_{1-6}アルキルアミノ基、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキルアミノ基、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノC_{1-6}アルキルアミノ基、カルボキシアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノC_{1-6}アルキル基、アミノC_{1-6}アルキルカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、N－C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキルカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、N，N－ジC_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキルカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、複素環カルボ

ニル基、複素環カルボニルアミノ基、C_{6-14}芳香族炭化水素カルボニル基、C_{6-14}芳香族カルボニルアミノ基、複素環C_{1-6}アルキルカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、複素環C_{2-6}アルケニルカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素アルケニルカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{6-14}芳香族炭化水素カルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、複素環カルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシオキサリルアミノC_{1-6}アルキル基、カルバモイル基、N－C_{1-6}アルキルカルバモイル基、N，N－ジC_{1-6}アルキルカルバモイル基、C_{1-6}アルキル－C_{3-8}シクロアルキルカルバモイル基、C_{3-8}シクロアルキル－C_{1-6}アルキルカルバモイル基、複素環カルバモイル基、C_{1-6}芳香族カルバモイル基、複素環カルボニルヒドラゾノメチル基、C_{6-14}芳香族炭化水素カルボニルヒドラゾノメチル基、C_{1-6}アルキルチオC_{1-6}アルキルカルバモイル基、C_{1-6}アルキルスルフィニルC_{1-6}アルキルカルバモイル基、C_{1-6}アルキルスルホニルC_{1-6}アルキルカルバモイル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、ヒドラジノカルボニル基又はN－C_{1-6}アルキルヒドラジノカルボニル基、チオホルミルアミノ－C_{6-14}芳香族炭化水素－チオカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、チオホルミル－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{6-14}芳香族炭化水素－チオカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、ホルミルアミノ－C_{6-14}芳香族炭化水素－カルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、ホルミル－C_{1-6}アルキルアミノ－C_{6-14}芳香族炭化水素－カルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルカノイル－複素環－カルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、ジ（C_{2-6}アルカノイル）アミノC_{1-6}アルキル基、ジ（C_{1-6}アルコキシカルボニル）アミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルキル－複素環－カルボニル基、C_{3-7}シクロアルキルC_{1-6}アルキルアミノカルボニル基、C_{1-6}アルコキシアミノカルボニル基、（ヒドロキシ）（C_{1-6}アルキル）アミノカルボニル基、（C_{1-6}アルコキシ）（C_{1-6}アルキル）アミノカルボニル基、N'－C_{1-6}アルキルヒドラジノカルボニル基、N'，N'－ジC_{1-6}アルキルヒドラジノカルボニル基、N，N'－ジC_{1-6}ア

ルキルヒドラジノカルボニル基、N，N'，N'－トリC_{1-6}アルキルヒドラジノカルボニル基、N'－（複素環－カルボニル）－ヒドラジノカルボニル基、ホルミル基、ヒドロキシイミノ基、C_{1-6}アルコキシイミノ基、ビス（C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル）アミノC_{1-6}アルキル基、ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル－複素環式基、C_{1-6}アルコキシ－C_{1-6}アルキル－複素環式基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノC_{1-6}アルキル－複素環式基、アミノC_{1-6}アルキル－複素環式基、N－C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル－複素環式基、N，N－ジC_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル－複素環式基、ヒドロキシ－複素環式基、C_{1-6}アルコキシ－複素環式基、カルボキシ－C_{2-5}アルケニル基、オキソ基（ここで、C_{6-14}芳香族炭化水素基又は複素環式基には、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニル基、ホルミル基、C_{2-6}アルカノイル基、カルボキシル基、カルボキシアミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノC_{1-6}アルキル基、オキソ基、ニトロ基、シアノ基、アミジノ基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、ヒドロキシ基、チオキソ基、アミノ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジC_{1-6}アルキルアミノ基、アミノC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、C_{1-6}アルキルカルバモイル基、ジC_{1-6}アルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、C_{1-6}アルキルチオカルバモイル基、ジC_{1-6}アルキルチオカルバモイル基、C_{2-7}アルカノイルアミノ基、C_{2-7}アルカノイル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、チオC_{2-7}アルカノイルアミノ基、チオC_{2-7}アルカノイル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、ホルミルアミノ基、ホルミル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、チオホルミルアミノ基、チオホルミル（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{2-7}アルカノイルオキシ基、ホルミルオキシ基、メルカプト基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{1-6}アルキルスルフィニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、アミノスルホニル基、C_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、ジC_{1-6}アルキルアミノスルホニル基、C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ基、C_{1-6}アルキルスルホニル（C_{1-6}アルキル）アミノ基が

置換していてもよい。）が置換していてもよい。）請求項２～７のいずれか１項記載の化合物、そのＮ－オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物。

９．請求項１～８のいずれか１項記載の化合物、そのＮ－オキシド、そのＳ－オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬。

１０．βアミロイド蛋白の産生、分泌異常に起因する疾患の予防又は治療薬である請求項９記載の医薬。

11. アルツハイマー病又はダウン症の予防又は治療薬である請求項９記載の医薬。

12. 請求項１～８のいずれか１項記載の化合物、そのＮ－オキシド、そのＳ－オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物及び薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

13. 請求項１～８のいずれか１項記載の化合物、そのＮ－オキシド、そのＳ－オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物の、医薬製造のための使用。

14. 医薬が、βアミロイド蛋白の産生、分泌異常に起因する疾患の予防又は治療薬である請求項１３記載の使用。

15. 医薬が、アルツハイマー病又はダウン症の予防又は治療薬である請求項１３記載の使用。

16. 請求項１～８のいずれか１項記載の化合物、そのＮ－オキシド、そのＳ－オキシド、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とするβアミロイド蛋白の産生、分泌異常に起因する疾患の処置方法。

17. βアミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する疾患が、アルツハイマー病又はダウン症である請求項１６記載の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/13792

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl[7] C07C317/14, 317/18, 317/24, 317/28, 317/44, C07C323/09, 323/65, C07F7/18, A61K31/10, 31/12, A61K31/192, 31/216, 31/235, 31/255, 31/27, A61K31/351, 31/40, 31/4402

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl[7] C07C317/14, 317/18, 317/24, 317/28, 317/44, C07C323/09, 323/65, C07F7/18, A61K31/10, 31/12, A61K31/192, 31/216, 31/235, 31/255, 31/27, A61K31/351, 31/40, 31/4402

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY(STN), CA(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SKARZEWSKI, J., Simple preparation of enantiometric Michael adducts of thiophenol to chalcones, Tetrahedron: Asymmetry, 30 July, 2001 (30.07.01), Vol.12, No.13, pages 1923 to 1928	1-8
X	ISHIBASHI, Hiroyuki, Lewis acid-promoted alkylations of arenes and 1-trimethylsilylalkynes with β-chloro-β-thiopropanoic esters, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1991, Vol.39, No.5, pages 1148 to 1151	1-8
X	DE 4215437 A1 (Germany), 18 November, 1993 (18.11.93), (Family: none)	1-8

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 April, 2003 (11.04.03)	06 May, 2003 (06.05.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/13792

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KARAVAN, V.S., Isoselectivity relation in the halophilic reaction of α-chlorodesyl aryl sulfones with sodium thiophenolate, Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1989, Vol.25, No.5, pages 905 to 910	1-8
X	JP 62-39563 A (Hokko Chemical Industry Co., Ltd.), 20 February, 1987 (20.02.87), (Family: none)	1-8
X	US 4675316 A (Rohm and Haas Co.), 23 June, 1987 (23.06.87), (Family: none)	1-8
X	MUEHLSTAEDT, M., Cyclization reactions of β,γ-unsaturated derivatives of carbonic acid, Journal fuer Praktische Chemie, 1986, Vol.328, No.3, pages 309 to 313	1-8
X	EP 153657 A1 (Hoechst AG.), 04 September, 1985 (04.09.85), & JP 60-202868 A	1-8
X	EP 117485 A2 (Hoffmann-La Roche), 05 September, 1984 (05.09.84), & JP 59-172470 A	1-8
X	FR 2509725 A1 (Choay S.A.), 21 January, 1983 (21.01.83), (Family: none)	1-8
X	EP 46658 A2 (Sumitomo Chemical Industries Ltd.), 03 March, 1982 (03.03.82), & JP 57-40475 A & US 4379921 A	1-8
X	FOURNIER, Jean Paul, Hypolipemic activity of 2-hydroxyalkyl and 3-hydroxyalkyl phenyl sulfones., European Journal of Medicinal Chemistry, 1982, Vol.17, No.1, pages 53 to 58	1-8
X	EP 752 A2 (BASF A.-G.), 21 February, 1979 (21.02.79), & JP 54-30174 A	1-8
X	EP 112 A1 (BASF A.-G.), 20 December, 1978 (20.12.78), & DE 2724684 A1	1-8
X	US 4116665 A (Lilly, Eli, and Co.), 26 September, 1978 (29.09.78), & GB 1595261 A	1-8
X	US 4157399 A (Parcor), 05 June, 1979 (05.06.79), & JP 53-84962 A	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/13792

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WALKER, Keith A.M., A convenient preparation of thioethers from alcohols, Tetrahedron Letters, 1977, No.51, pages 4475 to 4478	1-8
X	GB 1554299 A (American Cyanamid Co.), 17 October, 1979 (17.10.79), & JP 52-39647 A	1-8
X	US 4055652 A (Syntex, Inc.), 25 October 1977 (25.10.77), & JP 51-57828 A	1-8
X	LAPKIN, I.I., Reactions of halo metal alcoholates, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1968, No.1, pages 53 to 57	1-8
X	PANTELEIMONOV, A.V., Addition of nucleophilic agents to 1-aryl-2-trifluoro-methylsulfonylethylenes, Zhurnal Obshchei Khimii, 1966, Vol.36, No.11, pages 1976 to 1980	1-8
X	WRAGG, A.H., Rearrangement of sulfinic esters, J. Chem.Soc., 1958, pages 3603 to 3605	1-8
X	CRANHAM, J.E., Toxicity of organic sulfides to the eggs and larvae of the two-spotted spider mite, J.Sci.Food Agr., 1958, Vol.9, pages 147 to 150	1-8
A	WO 98/38156 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 03 September, 1998 (03.09.98), & JP 11-80098 A & US 2002/32189 A1 & EP 971878 A1	1-15
A	JP 9-95444 A (Teijin Ltd.), 08 April, 1997 (08.04.97), (Family: none)	1-15
E,X	WO 03/18543 A1 (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 06 March, 2003 (06.03.03), (Family: none)	1-15
P,X	WO 02/81435 A1 (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 17 October, 2002 (17.10.02), (Family: none)	1-15
P,X	WO 02/81433 A1 (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 17 October, 2002 (17.10.02), (Family: none)	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/13792

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl[7] A61K31/4406, 31/4409, 31/47, A61K31/695, A61P25/28, 43/00, C07D215/12, 295/08, C07D295/20, 309/08, 311/56, 309/04, A61K31/352, 31/495, 31/5375, C07D277/26, 277/70, 277/24, A61K31/426, 31/428, 31/166, 31/277, C07D263/32, A61K31/421, C07D263/20, A61K31/18, C07D235/28, C07D405/12, 401/12, 405/04, 413/06, C07D413/04, 413/10, 417/12, 409/12, C07D413/12, 401/04, 213/32, 213/34, C07D207/333, 239/26, 307/38, C07D405/06, A61K31/4433, C07D401/06, A61K31/4545, C07D333/18, A61K31/381, C07D335/02, A61K31/382, 31/4436, A61K31/5377, 31/4439, 31/506, C07D319/06, A61K31/357

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl[7] A61K31/4406, 31/4409, 31/47, A61K31/695, A61P25/28, 43/00, C07D215/12, 295/08, C07D295/20, 309/08, 311/56, 309/04, A61K31/352, 31/495, 31/5375, C07D277/26, 277/70, 277/24, A61K31/426, 31/428, 31/166, 31/277, C07D263/32, A61K31/421, C07D263/20, A61K31/18, C07D235/28, C07D405/12, 401/12, 405/04, 413/06, C07D413/04, 413/10, 417/12, 409/12, C07D413/12, 401/04, 213/32, 213/34, C07D207/333, 239/26, 307/38, C07D405/06, A61K31/4433, C07D401/06, A61K31/4545, C07D333/18, A61K31/381, C07D335/02, A61K31/382, 31/4436, A61K31/5377, 31/4439, 31/506, C07D319/06, A61K31/357

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/13792

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [x] Claims Nos.: 16, 17
   because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
   Claims 16 and 17 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. [ ] Claims Nos.:
   because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
   because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest [ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ０２／１３７９２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ’　Ｃ０７Ｃ３１７／１４，３１７／１８，３１７／２４，３１７／２８，３１７／４４，
Ｃ０７Ｃ３２３／０９，３２３／６５，Ｃ０７Ｆ７／１８，Ａ６１Ｋ３１／１０，３１／１２，
Ａ６１Ｋ３１／１９２，３１／２１６，３１／２３５，３１／２５５，３１／２７，

Ｂ．　調査を行った分野
調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ’　Ｃ０７Ｃ３１７／１４，３１７／１８，３１７／２４，３１７／２８，３１７／４４，
Ｃ０７Ｃ３２３／０９，３２３／６５，Ｃ０７Ｆ７／１８，Ａ６１Ｋ３１／１０，３１／１２，
Ａ６１Ｋ３１／１９２，３１／２１６，３１／２３５，３１／２５５，３１／２７，

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ），ＣＡ（ＳＴＮ）

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	SKARZEWSKI, J., Simple preparation of enantiometric Michael adducts of thiophenol to chalcones, Tetrahedron: Asymmetry, 2001.07.30 , Vol.12, No.13, p.1923-1928	1-8
X	ISHIBASHI, Hiroyuki, Lewis acid-promoted alkylations of arenes and 1-trimethylsilylalkynes with β-chloro-β-thiopropanoic esters, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1991, Vol.39, No.5, p.1148-1151	1-8

☒ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日　１１．０４．０３	国際調査報告の発送日　06.05.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｈ　８３１８ 前田　憲彦　印 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	DE 4215437 A1(Germany)1993.11.18　(ファミリーなし)	1-8
X	KARAVAN, V. S., Isoselectivity relation in the halophilic reaction of α-chlorodesyl aryl sulfones with sodium thiophenolate, Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1989, Vol.25, No.5, p.905-910	1-8
X	JP 62-39563 A(北興化学工業株式会社)1987.02.20 (ファミリーなし)	1-8
X	US 4675316 A(Rohm and Haas Co.)1987.06.23 (ファミリーなし)	1-8
X	MUEHLSTAEDT, M., Cyclization reactions of β, γ-unsaturated derivatives of carbonic acid, Journal fuer Praktische Chemie, 1986, Vol.328, No.3, p.309-313	1-8
X	EP 153657 A1(Hoechst A.-G.)1985.09.04 & JP 60-202868 A	1-8
X	EP 117485 A2(Hoffmann-La Roche)1984.09.05 & JP 59-172470 A	1-8
X	FR 2509725 A1(Choay S. A.)1983.01.21 (ファミリーなし)	1-8
X	EP 46658 A2(Sumitimo Chemical Industries)1982.03.03 & JP 57-40475 A & US 4379921 A	1-8
X	FOURNIER, Jean Paul, Hypolipemic activity of 2-hydroxyalkyl and 3-hydroxyalkyl phenyl sulfones, European Journal of Medicinal Chemistry, 1982, Vol.17, No.1, p.53-58	1-8
X	EP 752 A2(BASF A.-G.)1979.02.21 & JP 54-30174 A	1-8
X	EP 112 A1(BASF A.-G.)1978.12.20 & DE 2724684 A1	1-8
X	US 4116665 A(Lilly, Eli, and Co.)1978.09.26 & GB 1595261 A	1-8
X	US 4157399 A(Parcor)1979.06.05 & JP 53-84962 A	1-8
X	WALKER, Keith A. M., A convenient preparation of thioethers from alcohols, Tetrahedron Letters, 1977, No.51, p.4475-4478	1-8
X	GB 1554299 A(American Cyanamid Co.)1979.10.17 & JP 52-39647 A	1-8
X	US 4055652 A(Syntex, Inc.)1977.10.25 & JP 51-57828 A	1-8

C（続き）．関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	LAPKIN, I. I., Reactions of halo metal alcoholates, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1968, No. 1, p. 53-57	1-8
X	PANTELEIMONOV, A. V., Addition of nucleophilic agents to 1-aryl-2-trifluoro-methylsulfonylethylenes, Zhurnal Obshchei Khimii, 1966, Vol. 36, No. 11, p. 1976-1980	1-8
X	WRAGG, A. H., Rearrangement of sulfinic esters, J. Chem. Soc., 1958, p. 3603-3605	1-8
X	CRANHAM, J. E., Toxicity of organic sulfides to the eggs and larvae of the two-spotted spider mite, J. Sci. Food Agr., 1958, Vol. 9, p. 147-150	1-8
A	WO 98/38156 A1(Takeda Chemical Industries) 1998. 09. 03 & JP 11-80098 A & US 2002/32189 A1 & EP 971878 A1	1-15
A	JP 9-95444 A(帝人株式会社) 1997. 04. 08　(ファミリーなし)	1-15
E, X	WO 03/18543 A1(Merck Sharp & Dohme Limited) 2003. 03. 06 (ファミリーなし)	1-15
P, X	WO 02/81435 A1(Merck Sharp & Dohme Limited) 2002. 10. 17 (ファミリーなし)	1-15
P, X	WO 02/81433 A1(Merck Sharp & Dohme Limited) 2002. 10. 17 (ファミリーなし)	1-15

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int. Cl⁷　A61K31／351, 31／40, 31／4402,
A61K31／4406, 31／4409, 31／47,
A61K31／695, A61P25／28, 43／00,
C07D215／12, 295／08,
C07D295／20, 309／08, 311／56, 309／04,
A61K31／352, 31／495, 31／5375,
C07D277／26, 277／70, 277／24,
A61K31／426, 31／428, 31／166, 31／277,
C07D263／32, A61K31／421,
C07D263／20, A61K31／18, C07D235／28,
C07D405／12, 401／12, 405／04, 413／06,
C07D413／04, 413／10, 417／12, 409／12,
C07D413／12, 401／04, 213／32, 213／34,
C07D207／333, 239／26, 307／38,
C07D405／06, A61K31／4433,
C07D401／06, A61K31／4545,
C07D333／18, A61K31／381,
C07D335／02, A61K31／382, 31／4436,
A61K31／5377, 31／4439, 31／506,
C07D319／06, A61K31／357

B.　調査を行った分野
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

Int. Cl⁷　A61K31／351, 31／40, 31／4402,
A61K31／4406, 31／4409, 31／47,
A61K31／695, A61P25／28, 43／00,
C07D215／12, 295／08,
C07D295／20, 309／08, 311／56, 309／04,
A61K31／352, 31／495, 31／5375,
C07D277／26, 277／70, 277／24,
A61K31／426, 31／428, 31／166, 31／277,
C07D263／32, A61K31／421,
C07D263／20, A61K31／18, C07D235／28,
C07D405／12, 401／12, 405／04, 413／06,
C07D413／04, 413／10, 417／12, 409／12,
C07D413／12, 401／04, 213／32, 213／34,
C07D207／333, 239／26, 307／38,
C07D405／06, A61K31／4433,
C07D401／06, A61K31／4545,
C07D333／18, A61K31／381,
C07D335／02, A61K31／382, 31／4436,
A61K31／5377, 31／4439, 31／506,
C07D319／06, A61K31／357

第Ｉ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第８条第３項（ＰＣＴ１７条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☒　請求の範囲　＿１６，１７＿＿　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

治療による人体の処置方法に関するものであり、ＰＣＴ17条(2)(a)(i)及びＰＣＴ規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

２．☐　請求の範囲　＿＿＿＿＿＿＿＿　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐　請求の範囲　＿＿＿＿＿＿＿＿　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第３文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

１．☐　出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☐　追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐　出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☐　出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐　追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐　追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。